

ÍNDEX

1.	Objectius	3
2.	Introducció	4
3.	Sistemes de qualitat	6
3.1.	Sistemes de qualitat en indústria farmacèutica (GMP)	6
3.2.	Estructura del sistema de qualitat	7
4.	Validació de processos	9
4.1.	Conceptes de validació i qualificació	9
4.2.	Procediments de qualificació	10
4.3.	Qualificació del disseny (DQ)	10
4.4.	Qualificació d'instruccions (IQ)	11
4.5.	Qualificació d'operacions (OQ)	12
4.6.	Qualificació de procés (PQ)	13
4.7.	Tractament de les desviacions	13
5.	Sistemes de control. Scada	15
5.1.	Sistema de control de processos SIMATIC PCS7	17
6.	Requalificació d'un reactor	18
6.1.	Reactor R-7P	19
6.2.	Sistemes de control	19
6.3.	Requalificació de la instal·lació del reactor R-7P	20
6.3.1.	Verificació inicial de la IQ	21
6.3.2.	Especificacions o característiques de l'equip	21
6.3.3.	Connexions de servei	22
6.3.4.	Especificacions de seguretat	22
6.3.5.	Manteniment	22
6.3.6.	Documentació	22
6.3.7.	Desviacions	23
6.3.8.	Informe de la qualificació de la instal·lació	23
6.4.	Requalificació operacional	24
6.4.1.	Verificacions prèvies	24
6.4.2.	Test de velocitat de l'agitador	25
6.4.3.	Test d'escalfament amb aigua calenta i manteniment	25
6.4.4.	Test d'escalfament amb vapor	26
6.4.5.	Test de refredament	26
6.4.6.	Test de refredament amb etilenglicol a través de la camisa del reactor	27

6.4.7.	Test de refredament amb nitrogen líquid a través del serpenti interior	27
6.4.8.	Test de destil·lació/reflux	28
6.4.9.	Test d'integritat/inertització del reactor	28
6.4.10.	Desviacions	29
6.4.11.	Informe de la qualificació operacional	30
6.5.	Manteniment de la qualificació	30
7.	Conclusions	31
8.	Acrònims/Glossari	33
8.1.	Acrònims	33
8.2.	Glossari	34
9.	Bibliografia	36

1. Objectius

El principal objectiu d'aquest projecte és la qualificació d'un equip d'una planta química farmacèutica amb la finalitat de demostrar documentalment que l'equip a qualificar és apte per a la seva producció complint els requeriments de l'usuari, les especificacions tècniques i la normativa vigent.

Aquesta qualificació ajudarà a passar amb èxit una possible auditoria de l'FDA (Food and Drugs Administration), i poder, així participar en la fabricació de productes destinats a la comercialització als Estats Units.

La qualificació dotarà l'equip d'un estat de qualitat superior, assegurant així la qualitat del producte i del procés. Alhora permetrà una reducció de la variabilitat de la qualitat del producte i garantirà una major estabilitat i un menor rebuig.

En primer lloc es realitzarà una part teòrica on s'estudiaran els sistemes de qualitat per a una empresa d'aquestes característiques, la validació de processos i els sistemes de control SCADA centrat en el programa utilitzat per l'empresa. En segon terme, es realitzarà la part experimental realitzada a l'empresa, que són la creació de nous protocols per a la qualificació de la instal·lació (IQ) i la qualificació operacional (OQ), ja que són les dues qualificacions que ens permetran saber que l'equip està en plenes condicions de treball.

2. Introducció

En aquest projecte es portarà a terme la requalificació d'un reactor d'una planta química farmacèutica amb fins comercials. Aquesta requalificació es realitzarà en la planta química farmacèutica d'Urquima S.A., una de les empreses que formen part del grup Uriach, ubicada a Sant Fost de Campsentelles (Barcelona), on es produeixen substàncies actives farmacèutiques i també es desenvolupen processos per a substàncies noves.

L'empresa actualment està certificada amb l'ISO 9001:2008 i amb tres productes per l'FDA entre els anys 2004 i 2007.

La certificació de l'ISO 9001 i de l'FDA (Food and Drugs Administration) d'Estats Units garanteixen als clients que la producció, la distribució i els sistemes de control compleixen aquestes normatives de prestigi internacional.

Les inspeccions de l'FDA estan basades en el compliment de les normatives GMP (Good Manufacturing Practices). Aquestes normes exigeixen produir productes de qualitat disposant de tota la informació rellevant de com s'ha fabricat el producte en qüestió. En les auditories, l'inspector comprova el compliment d'aquestes normes americanes, en concret la norma 21 CFR 210, que fa referència a la normativa específica per a la indústria farmacèutica.

Les normatives GMP, parteixen de la idea que el sistema de qualitat tradicional no és suficient, per la qual cosa el Departament de Control de Qualitat recull mostres de cada lot per assegurar-ne el seu bon estat lliure d'impureses. Tot i aquests controls al final del procés no és suficient per assegurar la qualitat del producte, per aquest motiu les normes GMP determinen quina és la forma correcta de fabricar per tal d'assegurar la qualitat en cada pas de la fabricació del producte final.

L'equip que s'estudia en el present projecte participa de manera activa en tots els productes. Està en contacte directe amb el producte des de l'inici, el reactor. Així doncs, és un equip de gran influència en la qualitat del producte final obtingut.

La qualificació dels equips destinats a la fabricació d'un producte forma part de la validació de tot el procés, primer es proven separatament per comprovar el seu estat i, finalment, quan cada equip està qualificat es poden qualificar en conjunt en la fabricació d'un producte concret.

Per poder garantir el compliment de les normatives GMP cal, doncs, fer una qualificació dels equips per tal d'assegurar que produeixen correctament i es disposa de tota la informació necessària. En el cas que ens ocupa parlem de requalificació pel fet que aquest equip ja va estar qualificat en el seu moment i actualment s'ha de tornar a qualificar per comprovar que segueix complint totes les normatives .

Una requalificació és la repetició de la validació del procés per tal de garantir que els canvis en el procés o en l'equip estan en conformitat amb els procediments de control de canvis i no afecten negativament a les característiques del procés ni a la qualitat del producte. Aquesta requalificació es realitza a través de les dades històriques adequades al correcte manteniment de l'estat de validació del procés. Aquesta nova qualificació anul·la i substitueix la qualificació anterior.

Una requalificació es porta a terme quan s'ha fet canvis en l'equip qualificat i poden afectar a la qualitat del producte, o de forma periòdica per tal de tenir tota la informació al dia garantint en tot moment la qualitat i el compliment de les normatives vigents.

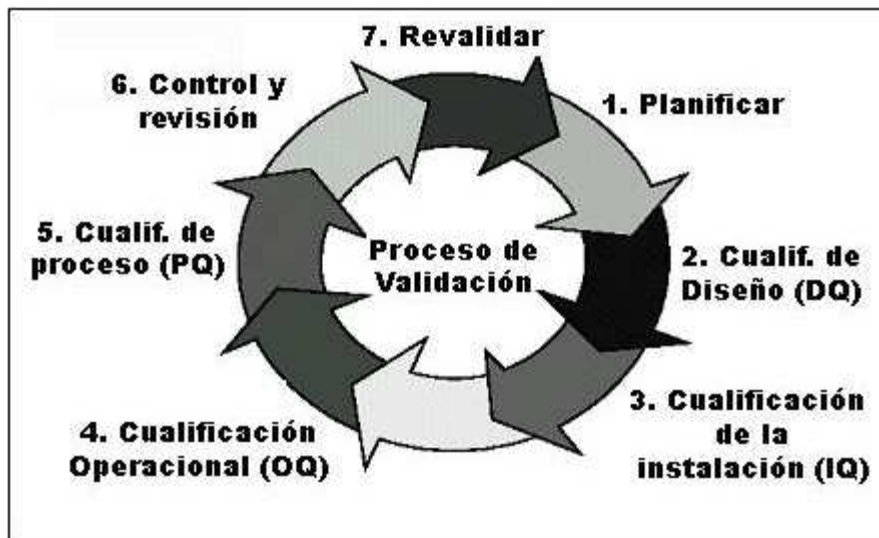


Fig. 2.1: Etapes de l'estat de validació

3. Sistemes de qualitat

El sistema de qualitat ha d'abraçar l'estructura organitzativa, els procediments generals, processos i recursos, així com les accions necessàries per garantir que l'API reuneixi les especificacions de qualitat i puresa relacionades amb l'ús final previst.

El correcte compliment de les normatives ISO i GMP ens exigeix disposar d'un sistema de gestió de qualitat. Per aconseguir-ho basarem les nostres accions segons:

ICH Q7A :	"Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients".
ISO-9000:2000:	"Sistemes de gestió de qualitat; Fonaments i vocabulari".
ISO-9001:2008:	"Sistemes de gestió de qualitat; Model per l'assegurament de qualitat en el disseny, el desenvolupament, la producció, la instal·lació i el servei postvenda".
ISO-9004:2000:	"Sistemes de gestió de qualitat; Directrius per a la millora contínua pel desenvolupament".

Aquest conjunt de normatives exigeix la necessitat de disposar de tota la informació per escrit per tal de tenir la certesa que el sistema treballa correctament i poder comprovar que el procediment produeix productes aptes repetidament.

Les GMP són promogudes per l'FDA d'Estats Units sota l'autoritat federal d'Aliments, medicaments i cosmètics. Aquestes normes tenen força de llei, per garantir que els seus productes siguin segurs, purs i eficaços. Permeten a l'empresa reduir o eliminar els casos de contaminació, confusió i els errors, de manera que així es protegeix el consumidor de productes no eficaços o inclús perillosos. L'incompliment de les GMP per part de l'empresa pot tenir conseqüències greus per a aquesta.

3.1. Sistemes de qualitat en la indústria farmacèutica (GMP)

La normativa de l'FDA, com s'ha explicat anteriorment, es compon de les normes GMP, consisteix en una guia per als fabricants i per a les autoritats a l'hora de treballar amb aquest tipus de producte. Aquesta normativa està codificada per un seguit de documents alguns, dels quals són:

21 CFR part 11: Electronic records and electronic signature.

21 CFR part 210: Current Good Manufacturing Practices and Processing Packing or Holding of Drugs: General.

21 CFR part 211: Current Good Manufacturing Practices for Finished Pharmaceuticals.

Per altra banda, la Conferència Internacional per a la Harmonització (ICH) va aprovar el document Q7A, una guia oficial per a la fabricació d'ingredients actius farmacèutics. La majoria dels quals deriven de la normativa 21 CFR i de la directiva europea GMP.

Segons el conjunt d'aquestes normatives, els procediments de fabricació i el control han d'estar clarament definits i han de revisar-se de manera sistemàtica. Tot el personal que treballa en aquestes instal·lacions ha de seguir cursos de formació per realitzar els processos de manera correcta.

3.2. Estructura del sistema de qualitat

El sistema de qualitat de l'empresa està format per un conjunt de normes i procediments que són d'obligat compliment per tots els seus membres.

Aquest sistema de qualitat abraça totes les activitats necessàries per dur a terme la fabricació de substàncies actives farmacèutiques, assegurant la producció, l'anàlisi i l'entrega del producte d'acord amb els requisits de qualitat específics per a cada cas. L'estructura del sistema de qualitat es pot veure en la figura següent:

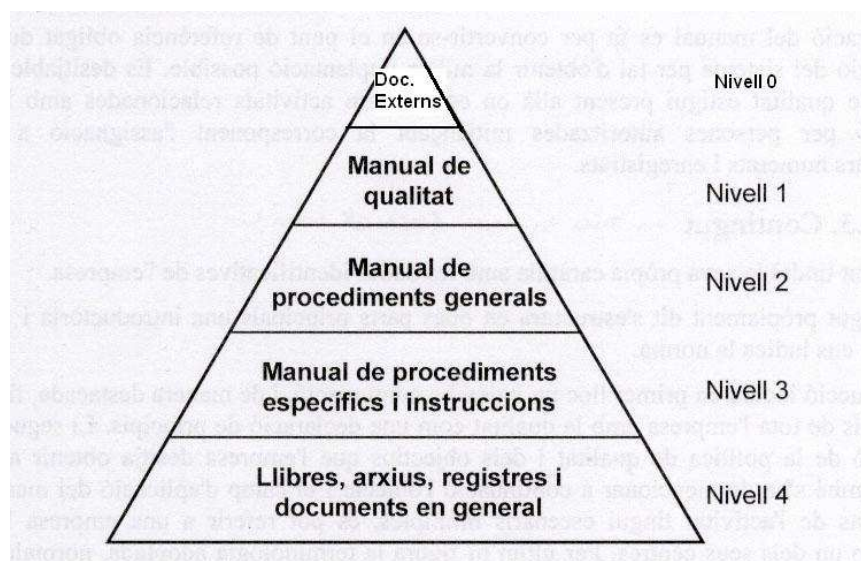


Fig. 3.1: Estructura de la documentació.

Segons aquesta estructura observem 5 nivells diferents segons el tipus d'informació que trobem en cadascun d'ells. En el nivell 0 es troba la documentació externa, i a partir d'aquesta tota la documentació interna redactada per l'empresa. A continuació es detalla la informació que conté cadascun d'aquest nivells:

NIVELL 0: Documentació externa: En aquest nivell es troba tota la informació general de la corporació del Grup Uriach així com tota la documentació legal i normatives que afecten al Grup.

NIVELL 1: Manual de qualitat: És un document bàsic del sistema de qualitat. Estableix d'una forma ordenada la política de qualitat, l'estructura organitzativa i les responsabilitats de manera general i completa.

NIVELL 2: Manual de procediments generals: Està format per tots els procediments, instruccions, documents i especificacions als quals fa referència el manual de qualitat. En aquest document es descriu la interpretació dels procediments corporatius, els requeriments de les autoritats així com les normatives internes per assegurar el sistema de gestió de qualitat.

NIVELL 3: Manual de procediments específics i instruccions: Una instrucció és una descripció detallada de com s'ha de realitzar una operació concreta. En aquest nivell s'inclouen els següents documents:

- Pla de Projecte de Validació: Document en el qual es defineixen les responsabilitats, les tasques i la planificació dels processos a validar.
- Procediments Normalitzats de Treball (PNT): Document en el qual es defineixen els procediments i s'estableixen les condicions per a la realització de tasques o fabricacions.
- Procediments de Fabricació: Document en el qual es defineixen els procediments i s'estableixen les condicions per a la realització d'un procés químic.

NIVELL 4: Llibres, arxius, registres i documents en general: Són aquell conjunt de documents necessaris per demostrar que s'aconsegueix la qualitat requerida i per comprovar que el funcionament del sistema de qualitat és eficaç.

4. Validació de processos

Els processos de validació formen part del sistema integrat de la gestió de qualitat en el context del sistema en el qual s'inclou el disseny, el sistema de control, la garantia de qualitat, els processos de control i les accions preventives i correctives que s'hagin de portar a terme.

4.1. Conceptes de validació i qualificació

Les normes GMP són un conjunt de normes que es recomana aplicar en els entorns farmacèutics per assegurar que els fàrmacs que fabriquen surtin de forma uniforme i controlada d'acord amb les condicions exigides per a la seva comercialització.

La validació s'entén com el procés documental que dona un alt nivell de seguretat i que un sistema produirà un resultat que, a més, complirà amb els criteris d'acceptació determinats prèviament. La validació es defineix com una aproximació sistemàtica per assegurar la qualitat d'un producte, basada en la identificació de les variables del procés que influeixen en les característiques del producte. La validació suposa la demostració que el procés funciona de la manera esperada.

Cal destacar que en qualsevol procés de validació és imprescindible documentar tot el procés, el fet de tenir-ho tot per escrit facilita la seva traçabilitat. Cal tenir un alt nivell de seguretat per tal d'assegurar que el sistema treballa correctament. Finalment, un punt molt important per a un procés de validació és la necessitat que el procés produeixi productes aptes segons les seves especificacions de manera repetida.

Quan deixem de parlar de producte i comencem a parlar dels equips de producció la validació passa a anomenar-se Qualificació. De manera que quan diem que un equip està qualificat ens referim al fet que l'equip treballa de manera correcta i compleix la seva funció dins del rang especificat. Aquesta qualificació incorpora les comprovacions, proves i documentació necessàries per establir que l'equip o els sistemes auxiliars són capaços de complir amb les especificacions i les funcions per a les quals varen estar dissenyats.

Així doncs, quan parlem de qualificació ens referim principalment al funcionament de la maquinària, els equips i els aparells de laboratori, els quals han de demostrar experimentalment que funcionen d'acord amb el seu ús previst. En canvi, la validació es refereix al procés, als sistemes i mètodes, establint de manera documentada que el procés es realitza i produeix un producte que està dins de les seves especificacions predeterminades.

4.2. Procediments de qualificació

El procés de qualificació ha de contenir tota la informació de la planificació aprovada per l'empresa amb el Pla de Projecte de Validació (PPV).

Quan es parla de qualificació d'equips es poden fer 3 aproximacions de qualificació que són: la retrospectiva, la prospectiva i la concurrent.

Qualificació Retrospectiva: Estudi per demostrar i establir una evidència documentada que un equip fa el que estava previst. Validació basada en dades històriques, en les dades acumulades de producció de prova i control en els paràmetres crítics.

Qualificació Prospectiva: Validació que es fa abans de la distribució d'un producte nou, o d'un producte fet sota un procés de fabricació revisat, les revisions del qual poden afectar les característiques del producte. El número de lots de validació dependrà dels paràmetres crítics del procés en qüestió, de manera general es fan 3 lots consecutius i conformes. Aquest tipus de validació ha d'haver estat finalitzada abans de la comercialització de l'API final.

Qualificació Concurrent: Estudi per demostrar i establir una evidència documentada que un equip fa el que ha de fer basat en la informació generada en una implantació real en el procés productiu, també és anomenada Requalificació.

Les 3 qualificacions són bones per acceptar i validar, per donar una evidència documentada i demostrar que un procés fa allò que nosaltres volem que faci, però cadascuna té les seves característiques i limitacions. Per tant, abans de començar a desenvolupar qualsevol qualificació s'haurà de triar quin tipus de qualificació és més adient en cada cas i quina ens dóna més informació sobre la seguretat i estabilitat del procés a analitzar.

4.3. Qualificació del disseny (DQ)

La qualificació del disseny de l'equip o instal·lació consisteix en verificar i documentar per escrit que l'equip ha estat dissenyat i instal·lat segons les normatives de bona fabricació (GMP).

Normalment, la verificació del disseny consisteix en la verificació dels requeriments d'usuari definits per l'equip o sistema i les especificacions del disseny funcional inclosos els requisits de 21 CFR part 11.

La DQ és l'últim pas formal per revisar i documentar que el disseny és adequat per al sistema de la instal·lació, Aquest protocol ha permetre els avaluadors verificar tots els atributs tècnics i els atributs de qualitat crítics del sistema incorporats en el disseny.

4.4. Qualificació de la instal·lació (IQ)

La qualificació de la instal·lació (IQ) d'un equip o instal·lació consisteix en la verificació *in situ* de la instal·lació contrastant els resultats obtinguts amb uns criteris d'acceptació que han d'estar definits i aprovats en el protocol de qualificació.

En el protocol IQ ha de constar totes les proves necessàries per poder verificar la seva correcta instal·lació d'acord amb les especificacions de l'equip i els requeriments de l'usuari. Les principals proves de verificació en l'IQ són:

- Revisió del disseny:
 - El muntatge de l'equip correspon a l'última versió dels plànols ja existents.
 - Tots els components de l'equip estan identificats en els plànols i existeixen.
 - Els elements de control són fàcilment accessibles per a la seva lectura i manipulació.
- Revisió dels components de l'equip:
 - Tots els elements de l'equip o instal·lació estan correctament identificats.
 - Els materials que estan en contacte amb el producte són adequats i compleixen les especificacions tècniques.
 - Les connexions a serveis necessaris per al funcionament de l'equip o instal·lació són identificats correctament i adequats a la instal·lació.
- Elements de control
 - Els elements de control han de ser degudament revisats i calibrats.

- Els certificats de calibració dels elements de control i dels instruments utilitzats per calibrar-los, existeixen i tenen traçabilitat amb patrons certificats per organismes oficials.

4.5. Qualificació d'operacions (OQ)

Els objectius que es volen assolir en la realització de l'OQ d'un equip o instal·lació són:

- Comprovar que l'equip o instal·lació funciona adequadament segons les seves especificacions de disseny.
- Verificar i documentar que l'equip funciona correctament en les condicions establertes i compleix amb els requisits de l'usuari.
- Realitzar proves específiques que permeten assegurar que l'equip o instal·lació és adequat per al seu ús.

La qualificació operacional és un procés d'assaig que avalua la posada en marxa de l'equip o instal·lació. Per determinar que un equip funciona correctament es porten a terme diferents tests per tal de comprovar els seus paràmetres crítics. Segons la tipologia d'equip, es porten a terme els següents tests:

INSTAL·LACIÓ	PROVES
Reactors	Integritat del reactor Inertització Velocitat d'agitació Sistema de calefacció amb vapor Sistema de calefacció amb bany termostàtic Destil·lació Refredament amb aigua Refredament amb salmorra Refredament amb glicol
Centrífugues	Inertització Rotació (centrifugació)
Assecadors	Inertització Estanquitat Buit Agitació Escalfament/refredament

El contingut de les proves de la Qualificació el determinen l'enginyer responsable de la qualificació amb l'enginyer de la planta o de projecte d'acord amb el tipus d'instal·lació que s'ha de qualificar.

4.6. Qualificació del procés (PQ)

La qualificació del procés (PQ) consisteix en verificar que el rendiment del sistema compleix amb tots els requeriments de procés assenyalats en els requeriments de l'usuari i que els cicles d'operació són homogenis i reproduïbles en el temps dins l'entorn de treball en què ha estat desenvolupat. Els requisits de funcionament i els criteris d'acceptació es defineixen en aquest protocol. Aquests són als sistemes que necessiten el compliment de les normatives de bona fabricació.

La PQ és el pas final per posar a prova de manera formal i documental que el seu rendiment és adequat per al sistema abans de l'operació normal de la planta. Normalment aquest procés de qualificació s'executa amb un procés de fabricació d'un API i s'entén com la validació pròpia del procés.

4.7. Tractament de les desviacions

Qualsevol discrepància apareguda durant el procés de qualificació ha de quedar reflectida, analitzada, resolta i documentada en l'informe corresponent per tal que el procés de qualificació pugui quedar aprovat.

Tota la documentació addicional generada a través dels informes de desviació han de formar part de l'informe final de la qualificació que s'estigui duent a terme. Aquesta informació ha de ser aprovada també per les persones que anteriorment havien aprovat el protocol abans de la seva implantació.

En l'informe de desviació ha de constar la següent informació:

- Número d'informe: Que s'identificarà amb les sigles del departament on es genera la desviació seguit del número de desviació, una barra i els dos últims dígits de l'any en curs.

Número d'informe: XX 00/10

- Data de quan es detecta la desviació.

- Àmbit d'aplicació: S'identifica el departament implicat, el qual ha de generar una solució, i s'especifica el tipus de desviació.
- Descripció de la desviació: S'identifica el tipus de desviació i el moment en què s'ha identificat
- Investigació de la desviació: Es descriu la desviació trobada i l'investigació feta en el moment de la desviació i les seves conseqüències.
- Accions a realitzar.
- Documentació adjunta a l'informe de desviació.

Un cop la desviació és presentada i firmada pels departaments afectats es decideix quines són les accions correctives que s'han de dur a terme per tancar l'informe de desviació generat.

5. Sistemes de control. SCADA

SCADA és l'acrònim de Supervisory Control And Data (supervisió, control i adquisició de dades). Aquest sistema informàtic permet supervisar i controlar a distància una instal·lació de qualsevol tipus, un procés o un sistema de característiques variades. A diferència d'altres sistemes de control distribuït, el llaç de control és generalment tancat per a l'operari. Els sistemes de control distribuït es caracteritzen per realitzar accions de control de manera automàtica.

Actualment és fàcil trobar un sistema Scada realitzant tasques de control automàtic en qualsevol dels seus nivells, tot i que la seva tasca principal és la de supervisió o control per part de l'operari.

El flux d'informació en el sistema Scada es descriu com:

- Fenomen físic: És la variable que desitgem mesurar. Depenent del procés pot ser de naturalesa molt diversa: pressió, temperatura, flux, potència, intensitat de corrent, voltatge, pH, densitat, etc. Aquest fenomen ha de traduir-se en una variable elèctrica que sigui llegible pel sistema Scada, per això s'utilitzen els sensors o traductors.
- Sensors o traductors: Converteixen les variacions del fenomen físic en variacions elèctriques proporcionals d'una variable elèctrica. Les variables elèctriques més utilitzades són: el voltatge, el corrent, la càrrega, la resistència o la capacítància. Aquesta varietat de tipus de senyals elèctrics ha de ser processada per poder ser entesa per un equip informàtic, per aquest motiu s'utilitzen acondicionadors de senyal.
- Acondicionadors de senyal: La seva funció és la de referenciar aquest canvis elèctrics a una mateixa escala de corrent o voltatge. A més disposa d'aïllament elèctric i filtratge del senyal amb l'objectiu de protegir el sistema dels sorolls del camp.

Un cop acondicionat el senyal es converteix en un valor digital equivalent en el bloc de conversió de dades. Generalment, aquesta funció es fa mitjançant un circuit de conversió analògic/digital. L'ordinador (PC) emmagatzema aquesta informació i simultàniament es mostra la informació recollida a l'usuari en temps real perquè pugui prendre decisions i realitzar una acció de control sobre el procés.

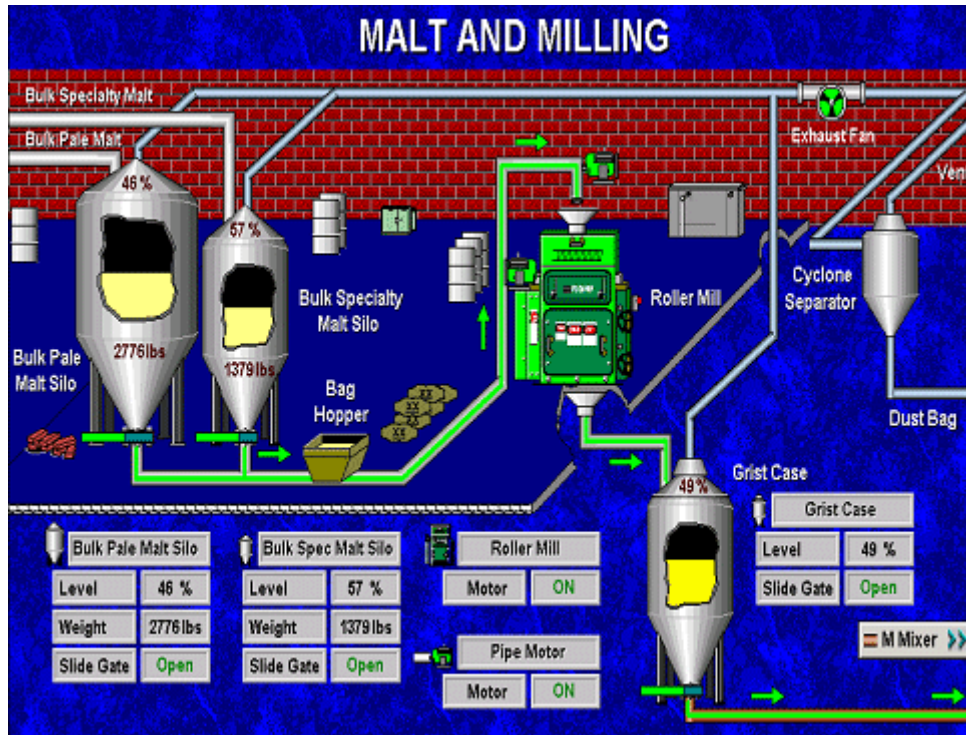


Fig. 5.1: Imatge d'un sistema SCADA

La implantació d'un sistema Scada en una planta ve donada per la necessitat de controlar un procés que ha de complir amb les següents característiques:

- Si el nombre de variables del procés a controlar són altes.
- Si el procés està geogràficament distribuït.
- Si la informació es requereix en temps real.
- La necessitat d'optimitzar i facilitar les operacions de la planta, així com la presa de decisions, tant gerencials com operatives.
- Si els beneficis obtinguts en el procés justifica la inversió en el sistema Scada. Aquests beneficis es poden reflectir en l'augment d'efectivitat de la producció, en els nivells de seguretat, etc.
- Si la complexitat i velocitat del procés permeten que la majoria de les accions de control siguin iniciades per l'operari (en cas contrari es requerirà un sistema de control automàtic).

Les funcions bàsiques d'un sistema Scada són:

- Recollir, emmagatzemar i mostrar la informació de manera contínua i fiable corresponent a la senyalització de camp.
- Executar accions de control iniciades per l'operari (obrir/tancar vàlvules, engegar/parar bombes, etc.)
- Alertar l'operari dels canvis detectats, tant aquells que són considerats normals (alarmes) com aquells que es produeixen en l'operació diària. Aquests canvis són emmagatzemats en el sistema per a una posterior anàlisi.
- Aplicacions generals basades en la informació obtinguda pel sistema, com són reports, gràfics de tendència, història de variables, càlculs, prediccions, detecció de fugues, etc.

5.1. Sistema de Control de Processos SIMATIC PCS7

El sistema SIMATIC PCS7 és un sistema de supervisió, control i gestió de disseny per actuar sobre les aplicacions de control de processos. Les unitats d'operació supervisen una xarxa de controladors de procés i de PLC.

Aquest programa, combina els avantatges de les solucions d'automatitzacions en els PLC per a l'automatització de la producció com són la velocitat en el processament digital, el fàcil funcionament del hardware i el dimensionat escalable dels equips d'acord amb la seva aplicació.

El programa PCS7 és un sistema de control de processos amb una elevada evolució tecnològica que per la seva senzillesa permet reduir el temps de formació del personal, reduir el temps de desenvolupament de projectes i en la seva posada en marxa.

6. Requalificació d'un reactor

L'empresa disposa de dues plantes de fabricació, una anomenada Planta Industrial, on tots els productes que es fabriquen són per a la venda a altres empreses del grup o a terceres empreses, i la segona que anomenem Planta Pilot, on, a part de fer productes per a la validació de nous API, també es porten a terme lots de fabricació aptes per a la seva comercialització.

Cada departament que disposa d'equips per a la fabricació d'API ha de tenir un responsable per preparar i realitzar les diferents proves per verificar els seus equips en el procés de producció, així es podran incloure aquests equips en les línies de producció d'API.

En el cas que ens ocupa, la requalificació del nostre equip forma part de la Planta Pilot (PP).



Fig. 6.1: Imatge d'un reactor

En aquesta requalificació es realitzen les qualificacions de la instal·lació i l'operacional del reactor ja que són les qualificacions que poden veure's afectades per canvis durant la vida útil del reactor, ja sigui per un control de canvis o perquè es detecta alguna anomalia en els processos amb productes, o simplement es realitza per verificar que el reactor funciona en perfectes condicions, com és el cas que ens ocupa.

En aquest cas no realitzem la requalificació del disseny degut al fet que la instal·lació del reactor es va fer fa més de 10 anys i, per tant, es considera que és correcte ja que no hi ha variacions possibles sobre aquesta qualificació. Generalment en la qualificació del disseny es verifica que l'equip en qüestió, és a dir, el reactor, s'ha fet segons les necessitats de l'usuari en el moment de la seva adquisició.

6.1. Reactor R-7P

El reactor objecte d'aquest estudi, està situat a la Planta Pilot (PP), on es fabriquen API aptes per a la seva comercialització i productes nous de validació.

Aquest equip és un reactor on es realitzen operacions bàsiques de producció, com són escalfament, refredament, cristallització i destil·lació/reflux. El reactor consta de dues parts interior del reactor i camisa, a més de tota l'estructura de vidre per on circulen els fluids.

Els reactius s'introdueixen a l'interior del reactor on tenen lloc les operacions bàsiques necessàries gràcies a la camisa que permet la transferència de calor, per on hi circula el fluid adequat a l'operació bàsica que es porta a terme en cada moment. D'aquesta manera el fluid que produeix la transferència de calor no està mai en contacte amb el producte.

6.2. Sistemes de control del reactor

El reactor que s'avalua en aquest projecte té un sistema de control semiautomàtic en la vàlvula PID en l'entrada de vapor, i de registre simple de dades per a la resta d'operacions que tenen lloc en el reactor amb un sistema SCADA amb el programa PCS7 de la casa SIEMENS.

L'equip que registra la informació rep el nom de PLC (Controlador Lògic Programable) i es pot definir com el lloc on s'emmagatzema tota la informació de l'equip. El PLC està format per:

- Una font d'alimentació.
- Una CPU (Central Processing Unit).
- Processador de comunicacions.
- Targetes d'entrada i sortida analògiques.
- Targetes d'entrada i sortida digitals.

El programa PCS7 és un sistema informàtic que controla el procés que es realitza en la planta. Actualment s'està instal·lant aquest programa en tots els reactors existents independentment de la seva antiguitat, ja que és un sistema compatible per tots els reactors.

Fins al moment s'utilitzava com a sistema de control el programa CITECT, que actuava també com a registre de control dels processos que es duïen a terme i la regulació de les vàlvules automàtiques que disposaven els reactors i altres equips. Però era un programa que permetia modificar les dades obtingudes mitjançant taules de càlcul i no es podia assegurar una bona traçabilitat sobre el procés; a més de no complia la normativa per a la fabricació actual.

Aquest canvi s'ha realitzat per seguir complint les normatives vigents de les plantes de producció d'API (21 CFR Part 11), i s'ha canviat al nou sistema PCS7 perquè aquest no permet la possibilitat de la modificació de dades i emmagatzema tota la informació de manera indefinida en un arxiu del qual es fan setmanalment còpies de seguretat per guardar-les com a documentació del procés realitzat i per poder assegurar la traçabilitat del procés.

6.3. Requalificació de la instal·lació del reactor R-7P

La requalificació de la instal·lació pretén comprovar i documentar que l'equip i els seus components de la instal·lació del reactor R-7P, del departament de Planta Pilot, segueix correctament instal·lat d'acord amb les normatives vigents, i que tots els canvis realitzats des de l'última qualificació han estat registrats de manera correcta i amb la traçabilitat exigida per poder passar qualsevol auditoria d'equips.

L'àmbit d'aplicació de la requalificació de la instal·lació comprèn tots els components principals, auxiliars, instruments i serveis connectats a aquest.

La requalificació de la instal·lació es realitza preparant un protocol d'actuació amb la informació necessària de l'equip i un annex on s'avalua si l'equip és apte o no per passar-la. En el protocol preparat s'explica l'objectiu, l'abast, les responsabilitats i els documents associats a la qualificació.

Totes les proves que es realitzen durant la qualificació han de portar la data de realització i la firma de la persona que realitza el test, a més ha d'estar revisada i aprovada pels responsables de Planta Pilot i del Departament de Qualitat.

El protocol i les proves realitzades en el reactor es troben en l'annex I d'aquest estudi, on no figuren els resultats per mantenir la confidencialitat de dades de l'empresa. A continuació es detallen les proves que es realitzen i la finalitat de cadascuna d'elles.

6.3.1. Verificació inicial de la IQ

Aquesta prova serveix per establir el començament de la Qualificació i identificar tots els punts que són aplicables a l'equip o sistema i que serà subjecte de qualificació.

6.3.2. Especificacions o característiques de l'equip

En aquesta prova s'engloben 6 objectius:

1. Verificació de la DQ (qualificació del disseny), per comprovar que l'equip està instal·lat de manera que correspon amb les característiques per a les quals ha estat dissenyat.
2. Comprovar la informació general de l'equip de manera descriptiva i les especificacions de les diferents parts que el conformen, ja siguin parts principals de l'equip com equips auxiliars connectats.
3. Comprovació dels requeriments de l'usuari.
4. Verificar que existeix informació suficient de les especificacions del fabricant. Es comprova que tota la documentació estigui disponible. Cal, en aquest punt, identificar i deixar constància de la situació on s'arxiva aquesta documentació, ja siguin manuals, carpetes, documents, etc.
5. Verificació d'instruments i equips de mesura. Es verifica que tots els instruments classificats com a crítics i no crítics segons les especificacions tècniques estan calibrats i inclosos en el pla de calibració. Per a cada instrument es verifica que:
 - a. Està inclòs en el pla de calibracions, que està calibrat i la seva calibració és adequada a l'error màxim permès i al rang de treball.
 - b. Existeixen procediments de calibració específics.
 - c. Existeixen certificats de calibració i tenen traçabilitat amb patrons certificats per organismes oficials.
 - d. Les característiques de l'instrument instal·lat corresponen a allò descrit en la documentació tècnica.

6. Verificació dels sistemes de control, ja siguin de control automàtic o semiautomàtic, i comprovació del tipus de controladors.

6.3.3. Connexions de servei

S'ha de verificar la correcta instal·lació i l'estat dels serveis definits en les especificacions tècniques (sistema elèctric, aire comprimit, nitrogen gas, etc.), comprovant que compleixen els rangs d'operació de treball.

Per a cada servei s'ha d'omplir una taula on s'indica el tipus de paràmetre i les seves especificacions i límits existents.

6.3.4. Especificacions de seguretat

En aquest apartat de l'IQ es llisten les característiques de seguretat incloses en l'equip, es comprova que estan correctament instal·lats i són de fàcil accés, però la verificació operacional es porta a terme durant el procés de l'OQ.

Cal dir que el reactor objecte d'aquest estudi no té tots els dispositius de seguretat fàcilment accessibles, però això no implica cap problema de seguretat a nivell de l'usuari.

6.3.5. Manteniment

En aquest apartat es vol comprovar l'existència de documents que certifiquin que l'equip disposa d'un manteniment preventiu, mitjançant la documentació de manteniment per a reactors d'acer inoxidable.

En la comprovació de l'existència documental del manteniment preventiu s'observa un registre de les operacions a realitzar sobre el reactor R-7P durant l'any.

6.3.6. Documentació

En aquest apartat de l'IQ és verifiquen:

1. Els plànols de la instal·lació: L'objectiu d'aquesta prova és proporcionar una evidència documental que confirmi que els plànols de l'equip R-7P estan exactament detallats incloent l'equip principal, els equips auxiliars, els instruments, les canonades, les vàlvules, els elements de seguretat i els accessoris, etc.

En l'informe és imprescindible adjuntar una còpia dels plànols amb les anotacions de les variacions detectades segons el codi de color següent:

- a. Blau: Aquells elements que no apareixen en els plànols.
 - b. Vermell: Aquells punts o zones que no coincideixin amb els plànols.
2. Manuals d'instal·lació, de manteniment i d'operació de l'equip: Comprovació que existeix suficient documentació descriptiva i especificacions de les parts de l'equip instal·lat.
 3. Instruccions: Comprovació de l'existència d'instruccions d'operació i de neteja del sistema, comprovant que estiguin complets i siguin adequats a l'equip.
 4. Documentació de formació: Comprovació de l'existència de totes les instruccions crítiques que necessiten formació del personal que intervé en la utilització de l'equip.

Per confirmar la comprovació de tota aquesta documentació és necessària la presentació de tots els registres com a documentació adjunta al final de l'informe que es genera.

6.3.7. Desviacions

Si al realitzar alguna prova definida en el protocol preparat es detecta un no compliment, segons el criteri d'acceptació, s'anota en l'apartat on s'ha detectat la no conformitat i s'anota en l'informe de la qualificació de la instal·lació i s'obre una desviació. A l'obrir aquesta desviació cal avaluar i determinar si aquesta és o no crítica.

En l'informe de desviació cal anotar els departaments afectats en la desviació, la causa de la desviació i la investigació, juntament a aquest informe es pot adjuntar documentació addicional si és necessari.

6.3.8. Informe de la qualificació de la instal·lació

Una vegada realitzades totes les proves es genera un informe on es recullen totes les desviacions trobades i es fa una valoració final per si l'equip és apte i així poder passar a realitzar la qualificació operacional.

L'informe generat durant l'IQ, es presenta al cap de departament, o en el seu defecte al cap d'enginyeria i al Departament d'Assegurament de Qualitat, un cop l'informe és conforme i està firmat significa la finalització de la qualificació de la instal·lació.

6.4. Requalificació Operacional del Reactor R-7P

La qualificació operacional pretén comprovar i documentar que l'equip R-7P de la Planta Pilot funciona correctament segons les seves especificacions funcionals, els rangs de treball establerts per a la planta i les normatives GMP vigents.

La qualificació operacional (OQ) es realitza creant un protocol i un annex, segons la informació requerida per l'empresa i les especificacions de l'equip. En el protocol s'explica l'objectiu, l'abast, les responsabilitats i els documents associats a la qualificació. Per a cada una de les proves s'adjunten els objectius a assolir i els seus criteris d'acceptació.

Totes les proves realitzades han d'estar firmades per la persona que les realitza i ha de posar-hi el dia de la realització. A més, també han d'estar firmades per la persona responsable del departament i pel Departament d'Assegurament de Qualitat.

En l'annex d'aquest projecte es poden veure les proves realitzades. Les dades obtingudes durant el procés no estan especificades per mantenir la confidencialitat de les dades de l'empresa. El detall i la finalitat d'aquest estudi es detalla a continuació.

6.4.1. Verificacions prèvies

L'objectiu d'aquesta prova és comprovar que es compleixen els requisits mínims per poder iniciar la qualificació operacional, verificant que:

1. El protocol IQ ha estat executat de manera satisfactòria i no hi ha desviacions crítiques obertes. En el cas que ens trobéssim en aquesta situació no podríem realitzar aquest protocol fins que les desviacions trobades no fossin resoltes de manera satisfactòria.
2. Tota la informació implicada existeix i és correcte:
 - a. Especificacions funcionals.
 - b. Protocol de la Qualificació Operacional.

3. Tots els mecanismes i serveis són operatius.
4. Els instruments que s'han d'utilitzar durant les proves operacionals estan en correcte estat de calibració i la seva calibració és vigent.

6.4.2. Test de velocitat de l'agitador

L'objectiu d'aquesta prova és verificar que el sistema d'agitació del reactor compleix amb les especificacions definides per a aquesta part de l'equip i és uniforme al llarg del temps.

Per poder documentar la prova es realitzen les mesures amb un tacòmetre calibrat que mesura les revolucions per minut (rpm) de l'agitador.

El procediment consisteix en omplir el reactor amb un volum determinat d'aigua i posar en marxa l'agitador a una velocitat mitjana i prendre mesures cada 2 minuts amb el tacòmetre durant 10 minuts.

Amb aquest test estem verificant que la velocitat de l'agitador es manté constant amb una desviació màxima del 5%.

6.4.3. Test d'escalfament amb aigua calenta i manteniment

L'objectiu d'aquesta prova és comprovar que el sistema d'aigua calenta permet augmentar la temperatura del contingut del reactor i mantenir-la.

S'introdueix en el reactor un volum determinat d'aigua, comprovant prèviament que tots els instruments que utilitzarem a continuació estan calibrats. La prova es realitza posant en el programa PCS7 un valor de consigna de 50 °C del fluid d'entrada de la camisa del reactor, escalfar el reactor i anotar la temperatura del reactor i la de l'aigua de l'entrada de la camisa cada 10 minuts.

La prova es dona per finalitzada quan s'obtenen 6 lectures consecutives constants amb una desviació màxima de ± 2 °C. Finalment s'adjunta amb les dades de la prova el registre de temperatures obtingudes a partir del programa de registre del reactor (PCS7), de manera que es demostra que la motorització de l'equip és correcta.

6.4.4. Test d'escalfament amb vapor

L'objectiu d'aquesta prova és comprovar que el sistema de vapor permet augmentar la temperatura del contingut del reactor.

Per poder realitzar la prova s'introdueix en el reactor un volum determinat d'aigua i es buida el contingut de la camisa del reactor. Es comproven que tots els elements de mesura estan calibrats i es posa en marxa l'agitador. Seguidament s'obre manualment la vàlvula del vapor a pressió atmosfèrica. Durant la prova es va anotant cada 5 minuts la temperatura d'entrada de vapor de la camisa i la temperatura interior fins que aquesta arriba a una temperatura de 70 °C. Un cop assolida la temperatura desitjada es recull del programa PSC7 les notes de registre per adjuntar en la documentació de l'informe que generarem al finalitzar la Qualificació Operacional (OQ). D'aquesta manera es podrà demostrar que les dades reportades són correctes i vàlides.

6.4.5. Test de refredament

En aquest procediment es tracta de comprovar que l'equip és capaç de refredar en rangs definits utilitzant aigua de refrigeració i de salmorra. Per tant, en aquests processos es refreda el reactor amb aquests fluids fins a la temperatura demanada en el protocol de qualificació del reactor segons les seves especificacions.

Aquestes dues proves vénen precedides pel test d'escalfament amb vapor a través de la camisa, i es fan de manera seguida aprofitant les temperatures assolides per a cada cas i seran documentades amb els seus gràfics de refredament al final del protocol.

El refredament amb aigua i amb salmorra són dues proves que busquen el mateix objectiu utilitzant dos serveis de fàbrica diferents.

1. Refredament amb aigua.

Utilitzant l'aigua anteriorment carregada en el reactor i escalfada a 70 °C es retira de la camisa el vapor restant que pugui quedar i es canvia per aigua freda de xarxa. Es refreda el reactor fins assolir una temperatura igual o inferior a 30 °C.

Per a aquest procediment s'anota cada 5 minuts la temperatura interior del reactor i de la camisa fins arribar a la temperatura desitjada.

2. Refredament amb la xarxa de fred.

Com a refrigerant per a aquesta prova s'utilitza la salmorra, una barreja formada per parts iguals d'aigua i etilenglicol, per tal d'assolir una temperatura de la camisa d'aproximadament 2 °C.

L'objectiu per a aquesta prova és comprovar que el sistema permet refredar el contingut del reactor fins a una temperatura igual o inferior a 5 °C.

En la realització de la prova es van prenent mesures de la temperatura d'entrada a la camisa i de l'interior del reactor fins que s'assoleix la temperatura desitjada.

6.4.6. Test de refredament amb etilenglicol a través de la camisa del reactor

L'objectiu d'aquesta prova és comprovar que el sistema d'etilenglicol permet refredar el contingut del reactor fins a una temperatura interior de -10 °C.

Per realitzar aquesta prova es carrega el reactor amb 30 litres d'un dissolvent adequat a temperatura ambient (20 °C). S'elimina el contingut de la camisa del reactor per poder passar l'etilenglicol, es marca com a valor de consigna -20 °C i s'obren les vàlvules corresponents. Es refreda el contingut del reactor fins a obtenir la temperatura interior desitjada, i es prenen les mesures corresponents manualment cada 10 minuts.

Un cop assolida la temperatura desitjada es puja el valor de consigna de la màquina d'etilenglicol a -10 °C i es torna a anotar la temperatura cada 10 minuts fins el moment que s'obtenen 3 lectures consecutives iguals.

6.4.7. Test de refredament amb nitrogen líquid a través del serpentí interior

L'objectiu d'aquesta prova és comprovar que el sistema de nitrogen líquid permet refredar el contingut del reactor. Comprovant que mitjançant el servei de nitrogen líquid es refreda el contingut del reactor fins a -40 °C.

Aquesta prova no es pot realitzar pel fet que actualment no està instal·lat el serpentí interior, de manera que es dona com a apte aquesta prova de la Qualificació Operacional amb una nota indicant que en cas de ser necessari el procés de refredament amb nitrogen líquid a través del serpentí interior s'haurà de repetir la Qualificació Operacional incloent aquest punt.

6.4.8. Test de destil·lació/reflux

L'objectiu d'aquesta prova és comprovar que és possible destil·lar aigua a pressió atmosfèrica en el reactor mitjançant el condensador de la instal·lació del reactor i que és possible l'operació de reflux.

Es verifica que el condensador es troba en bon estat, que no té fugues, que els vapors de condensació no passen a la línia de ventil·lació i que té una capacitat suficient.

Es carrega en el reactor un volum determinat d'aigua i s'escalfa el reactor a una temperatura suficient per començar l'ebullició, s'obren les vàlvules per destil·lació amb la prèvia comprovació que pels refrigerants circula el fluid corresponent. Es mantenen aquestes condicions fins l'obtenció de 10 litres destil·lats i s'anota cada 5 minuts les temperatures de l'entrada de la camisa, la temperatura interior del reactor i la temperatura de reflux.

Aquest procés s'utilitza per separar diferents productes que tinguin temperatures d'ebullició diferents, normalment s'utilitza per separar dissolvents d'un procés del que es vol obtenir un producte.

Finalment s'adjunta el gràfic obtingut en el programa de registre de la planta per poder contrastar els valors agafats manualment amb els registrats automàticament, d'aquesta manera es fa una demostració que les mesures preses són reals i traçables.

6.4.9. Test integritat/inertització del reactor

L'objectiu d'aquestes proves és proporcionar una evidència documental que demostrï l'estanquitat del sistema sotmetent-lo a proves amb buit, i observar que el sistema arriba a les condicions establertes en el procés d'inertització de l'equip

1. Integritat del reactor.

L'objectiu d'aquesta prova és verificar que el sistema de buit del reactor és capaç de mantenir l'equip a una pressió inferior a l'atmosfèrica sense pèrdues significatives.

El procés seguit en aquesta prova és el següent: es tanquen totes les vàlvules de la camisa i del reactor i s'obre la vàlvula de buit fins aconseguir una pressió igual o inferior a 20 mbars, es manté en funcionament la bomba de buit durant 10 minuts i s'anota cada 2 minuts la pressió assolida, passat aquest temps es para la bomba de buit i es deixa

durant 10 minuts anotant la pressió del reactor cada 2 minuts per comprovar que el reactor manté l'estanquitat.

La prova es considerarà superada si la pèrdua màxima de buit no és superior a 5 mbars.

2. Inertització del reactor.

La inertització en un reactor és una prova molt important en un procés químic, ja que fàcilment es pot treballar amb atmosferes explosives pel fet de treballar amb dissolvents a altes temperatures, provocant així l'alliberació de gasos altament inflamables que amb una petita espurna podrien produir una explosió.

Per evitar casos com aquest sempre que es treballa amb un reactor cal inertitzar-lo abans d'introduir el producte. Aquesta inertització es porta a terme mitjançant un petit flux de nitrogen. El nitrogen és un gas inert que pesa més que l'oxigen i que el desplaça donant lloc a una atmosfera inerta, reduint així possibles riscos que ens podríem trobar en la planta.

En aquesta prova es vol comprovar el bon funcionament del sistema d'inertització del reactor. La prova consisteix en sotmetre l'equip a una pressió igual o inferior a 20 mbars, un cop assolida aquesta pressió s'obre la vàlvula del nitrogen i es deixa entrar fins assolir una pressió de 1000 mbars i es comprova que recupera la pressió atmosfèrica.

6.4.10. Desviacions

Com en el cas anterior de la IQ, si alguna prova de les definides anteriorment no compleix amb els criteris d'acceptació definits, s'obre una desviació que s'haurà de presentar en el Departament d'Assegurament de Qualitat, per tal de realitzar les funcions corresponents per intentar solucionar-la i així poder reprendre la Qualificació Operacional.

Quan es troba una desviació en les proves realitzades s'anota a la part inferior del protocol que s'està seguint, en l'apartat de comentaris i incidències, i s'hi posa en què consisteix la desviació detectada i si és crítica o no.

Si la desviació detectada es considera crítica, l'OQ no es podrà seguir fins que aquesta no estigui resolta. En cas que aquesta desviació no sigui crítica pel procés es determinaran les accions correctores a seguir, es designa un responsable per anar seguint aquesta desviació i després es podrà seguir amb la qualificació.

6.4.11. Informe de la Qualificació Operacional

Un cop realitzades totes les proves exposades anteriorment, com es fa en el document IQ, es genera un informe on s'especifiquen totes les incidències i desviacions detectades durant el procés i es fa una valoració final sobre si l'equip és apte per la producció de lots comercials.

Per donar l'informe com a finalitzat cal que estigui firmat amb la data corresponent per la persona que realitza les proves, pel responsable del departament i pel Departament d'Assegurament de Qualitat.

Un cop acabada aquesta qualificació amb totes les firmes dels diferents responsables, que hauran comprovat les proves fetes en l'equip, es decidirà si és necessari la Qualificació de Procés (PQ) amb un procés real que es porti a terme normalment a l'empresa que prèviament ha estat validat. En cas que aquesta PQ no sigui necessària, ja es podran dur a terme processos amb aquest reactor.

6.5. Manteniment de l'estat de qualificació

Un cop finalitzat l'estudi de la qualificació d'un equip, l'estat de qualificació es pot mantenir durant tot el seu cicle de vida mentre la instal·lació sigui utilitzada per a la producció. Tot i això, és recomanable que en un equip on la seva vida útil és llarga es vagin fent requalificacions per poder mantenir actualitzades les dades del reactor i així poder donar garanties de traçabilitat davant dels equips utilitzats.

Qualsevol modificació realitzada sobre l'equip que pugui modificar l'estat de la qualificació ha de ser documentat i aprovat en el sistema de control de canvis (CCT) segons els procediments normalitzats de treball que es disposin.

El control de canvis (CCT) és un sistema formal on es revisen els canvis proposats o que poden afectar l'estat de qualificació de l'equip validat. L'objectiu d'aquest sistema és determinar les accions necessàries que s'han de portar a terme per garantir i documentar que el sistema manté el seu estat de validació.

7. Conclusions

L'estudi de la qualificació tècnica del reactor s'ha realitzat segons els procediments realitzats amb les pautes específiques per a l'equip a qualificar i la informació que requereix l'empresa per a aquest informe de qualificació.

En la qualificació de la instal·lació (IQ) s'ha realitzat el protocol a seguir segons les indicacions del protocol original i la informació que es demana actualment. Durant aquesta qualificació s'han detectat 3 desviacions que no resulten crítiques per a l'equip com són:

- Capacitat del reactor: Resulta com a incidència la capacitat del reactor, ja que el fabricant indica només la capacitat ideal de treball amb el reactor però es comprova que l'equip pot treballar a diferents volums que no només l'indicat pel fabricant.
- Sistemes de control: Troba disponible el document de validació de control del sistema de control pel reactor, ja que actualment està en procés de validació. Per tant, és una incidència que crea un no apte en el reactor que serà modificada quan estigui correctament validat.
- Documentació: En l'estudi dels plànols del reactor es veu que aquest disposa d'un serpentí interior que el capacita per refredar a temperatures baixes i actualment no es troba situat en l'interior del reactor per no treballar amb baixes temperatures.

Tot i aquestes incidències detectades, al no ser crítiques, es procedeix a continuar la qualificació operacional de l'equip.

Per realitzar la Qualificació Operacional (OQ) de l'equip s'han detectat algunes incidències i desviacions que s'han intentat solucionar sense èxit en el moment de finalitzar el present projecte. Les incidències detectades són:

- Escalfament amb aigua calenta i manteniment: Es detecta que la vàlvula encarregada del control de vapor no funciona correctament, s'obre una desviació per trobar-ne la causa. Es detecta que la vàlvula en qüestió no fa l'acció correcta de tancament i segueix entrant vapor quan no és necessari provocant, així un augment de la temperatura del fluid interior del reactor.
- Test d'integritat/inertització del reactor: Durant la prova de la integritat del reactor s'observa que al fer el manteniment amb el buit aquest es perd per algun punt. Es comprova que no sigui problema de la bomba de buit o de la instal·lació del sistema de

buit, es descarten les dues anteriors possibilitats després de comprovar el sistema. L'opció real és que hi hagi un petit porus en el sistema del reactor, es comproven bona part de les juntes del reactor sense èxit. S'obre una desviació per poder trobar el punt per on es perd el buit documentant tota la investigació realitzada.

- Test de refredament amb nitrogen líquid a través del serpentí interior: No es realitza la prova degut al fet que el serpentí interior no es troba instal·lat actualment. S'anota en el protocol de qualificació que en cas de ser necessari per processos futurs s'haurà de requalificar l'equip de nou per assegurar que la seva instal·lació s'ha fet de manera correcta i és apte per la producció.
- Test de refredament amb etilenglicol a través de la camisa del reactor: No es pot realitzar la prova per falta de temps durant la preparació del present projecte, ja que s'ha hagut de parar la Qualificació Operacional per les incidències anteriorment detectades.

Arribat aquest punt no es pot continuar amb la qualificació fins que les desviacions detectades siguin corregides. Per tant, l'equip no és apte per a la producció de substàncies actives farmacèutiques (API).

Un cop es solucionin totes les desviacions caldrà repetir totes les proves realitzades fins al moment, per poder donar al reactor com a apte per al procés productiu d'API.

8. Glossari/ Acrònims

A continuació s'identifiquen les definicions de termes que s'han utilitzat al llarg del projecte i les abreviatures que s'han utilitzat al llarg de la memòria per tal d'ajudar a entendre els diferents termes que s'aniran tractant.

8.1. Acrònims

API: Active Pharmaceutical Ingredient (Substància activa farmacèutica)

CCT: Control de Canvis Tècnics

DQ: Qualificació del disseny

EDF: Engineering Data File (Arxiu de dades d'enginyeria)

FDA: Food and Drugs Administration (Administració de alimentació i medicaments)

GMP: Good Manufacturing Practices (Bones pràctiques de fabricació)

I+D: Investigació i Desenvolupament

ICH: Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients (Conferència internacional de l'Harmonització per a principis actius)

IQ: Qualificació de la instal·lació

ISO: International Organization for Standardization (Organització internacional per l'estandardització)

OQ: Qualificació operacional

PNT: Procediment Normalitzat de Treball

PPV: Project Plan Validation (Pla de projecte de validació)

PQ: Qualificació del procés

SCADA: Supervisory Control And Data Acquisition (Supervisió, control i adquisició de dades)

8.2. Glossari

21 CFR 210: Normativa específica per a la fabricació i envasat d'APIs en la indústria farmacèutica.

APROVACIÓ: Acceptació formal.

CALIBRACIÓ: Demostració que un determinat instrument o dispositiu produeix els resultats dins dels límits específics per comparació amb patrons produïts amb una referència o traçabilitat estàndard a través d'una gamma de mesures adequades.

CRÍTICA: Un material, una etapa o condició de procés, requisit de la prova o qualsevol altra variable és considerada crítica quan el seu incompliment en determinats criteris influeix directament sobre l'API de manera perjudicial.

DESVIACIÓ: Qualsevol no-adhesió a un protocol escrit.

FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION: És un organisme normatiu de referència als Estats Units responsable de la regulació d'aliments, suplementes alimentaris, drogues (medicaments), cosmètics, aparells mèdics i productes biològics.

GOOD MANUFACTURING PRACTICES: És un conjunt de normes i procediments a seguir per la indústria farmacèutica per aconseguir que els productes siguin fabricats d'una manera conscient d'acord amb les criteris estàndards de qualitat.

GOOD MANUFACTURING PRACTICES FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENTS: Guia de la Conferència internacional de l'Harmonització per a principis actius. Es defineixen els estàndards de qualitat per a la fabricació i el control de substàncies actives i excipients.

INGREDIENT FARMACÈUTIC ACTIU: Qualsevol substància o mescla de substàncies destinada a ser utilitzada en la fabricació d'un medicament, que un cop és utilitzada es converteix en l'ingredient actiu del medicament.

INTERMIG: Material produït durant els processos de la tramitació d'un API, sent objecte de posteriors canvis moleculars o la purificació abans que sigui un API.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION: és un conjunt de normes de qualitat establertes per l'Organització Internacional per a l'Estandardització (ISO) que poden

ser utilitzades per qualsevol tipus d'organització. Estan basades en presentar una estructura vàlida per dissenyar i implantar en qualsevol sistema de gestió.

PROCEDIMENT DE NETEJA: Procediment establert com a resultat de la depuració efectiva de les instal·lacions o equips, que compleix amb els requisits que prèviament s'han fixat.

PROCEDIMENT NORMALITZAT DE TREBALL: Document on es defineix un procediment i s'estableix les condicions per a la realització de diferents treballs o activitats.

PROCÉS DE CONTROL: Controls efectuats durant la producció a fi de vigilar, i si és necessari ajustar, el procés i/o garantir que l'intermig o API s'ajusta a la seva especificació.

PROJECTE DE VALIDACIÓ: Document en el qual es defineixen les responsabilitats, les tasques i la planificació d'un procés de validació.

QUALIFICACIÓ D'EQUIP: Acció de la prova que verifica que tot equip està instal·lat i funciona correctament i produeix els resultats esperats.

QUALIFICACIÓ DE LA INSTAL·LACIÓ: Verificació documentada que tots els aspectes clau de la instal·lació compleixen amb les normes i amb el seu disseny previ i que les recomanacions de l'instal·lador han estat considerades.

QUALIFICACIÓ OPERACIONAL: Verificació documentada que la instal·lació compleix amb tots els marges d'operació segons les especificacions funcionals definides.

QUALIFICACIÓ DEL PROCÉS: Verificació documentada que el procés o servei funciona segons els requeriments establerts per l'usuari i els cicles d'operació són homogenis i reproduïbles en el temps en l'entorn habitual de treball.

VALIDACIÓ: Procediment per establir de forma documentada que un sistema, un equip, un procés de producció o una metodologia analítica de control d'un producte compleix amb els paràmetres de qualitat especificats.

9. Bibliografia

- CD SIMATIC 2003, jornadas de innovación siemens. Documentación
- Cuatrecasas, Ll.; *Gestión Integral de la Calidad. Implantación, Control y Certificación*. Barcelona. Gestión 2000. 2005
- EUROPEAN COMISIÓN "Final Version of Annex 15 to the EU Guide to GMP. Title: Qualificaiton and Validation", Setiembre 2001
- FDA "Guideline for general principles of process validation", USA, Mayo 1987
- www.21cfrpart11.com/
- <http://www.fda.gov>
- www.plantvalidation.com Wye, Pennsylvania, febrer de 2009
- www.siemens.es/ps

Empresa	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 1 de 25

PROTOCOLO DE CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

IQ

REACTOR HASTELLOY 120L

LOCALIZACIÓN:	SALA REACTORES, PLANTA PILOTO
NO. DE IDENTIFICACIÓN:	R-7P
FABRICANTE:	AGUILAR Y SALAS S.A.

	Nombre	Firma	Fecha
PREPARADO POR:			
REVISADO POR PP:			
APROBADO QA:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 2 de 25

CONTENIDO:

1. OBJETIVOS
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL SISTEMA
 - 2.1. COMPONENTES E INSTRUMENTACIÓN
 - 2.2. SERVICIOS NECESARIOS
3. RESPONSABILIDADES
 - 3.1. QUALITY ASSURANCE
 - 3.2. DEPARTAMENTO DE PLANTA PILOTO
 - 3.3. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO
4. CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
 - 4.1. PROCEDIMIENTO
 - 4.2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
 - 4.3. INFORME Y APROBACIÓN FINAL
5. VERIFICACIONES DE CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
 - 5.1. LISTA DE CHEQUEO DE LA CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN
 - 5.2. APARTADOS A HASTA M

ANEXO I: INFORME DE CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 3 de 25

1. OBJETIVOS

Este protocolo define el procedimiento para cualificar la instalación del reactor hastelloy R-7P y documentar su ejecución.

Objetivos específicos:

- 1.1. Verificar que las características del equipo cumplen con los requerimientos de usuario.
- 1.2. Verificar que el equipo cumple con normas GMP.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL SISTEMA

El sistema se compone de:

- 1 Reactor de 120 L
- 1 Conjunto de agitación.
- 1 Intercambiador horizontal de vidrio, multitubular.
- 1 condensador auxiliar.
- 1 Refrigerante vertical de vidrio para los no condensables.
- 1 Colector para destilados.
- 1 Embudo de adición de vidrio.
- 1 Decantador esférico.
- 1 Camisa reactor.

El reactor R-7P es un depósito vertical de forma cilíndrica con dos fondos, superior e inferior con un volumen útil de 120L. Envolviendo el depósito tenemos una camisa exterior por donde puede pasar vapor, agua, etilenglicol, salmuera.

Alrededor del cuerpo cilíndrico y del fondo hay una doble camisa de 600mm de diámetro y su superficie de transmisión es de 1m^2

Características del reactor:

- Fabricante: Aguilar i Salas S.A.
- Modelo:
- Nº de serie: 5914
- Tipo: hastelloy c-276
- Diseñado para trabajar a 2bar.

El conjunto agitador, esta montado sobre el fondo superior. Está compuesto por: motor, cierre mecánico.

Características del conjunto agitador:

- Referencia: S2
- Fabricante: Aguilar y Salas S.A.
- Modelo: MD14/RR19/1PLCDC 30
- Nº de serie: F-1095
- Motor: 0,75Kw
- Velocidad de agitación: 69-448rpm
- Estanqueidad: cierre mecánico doble con camisa y rodamiento en cajera

El intercambiador multitubular es de vidrio borosilicato tipo RGM6/3 de diámetro DN150 con una superficie de transmisión de calor de 3m^2 . Su función es condensar los vapores producidos en el reactor. A contracorriente, por los tubos, puede circular, agua, salmuera, aceite térmico, glicol o

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 4 de 25

decano.

Se dispone de un condensador auxiliar de vidrio borosilicato, modelo intercambiador serpentín tipo HE2 con una superficie de transferencia de calor de $0,3\text{m}^2$ con referencia 21.1.

Se dispone de otro condensador auxiliar, enfriador de vidrio borosilicato, modelo intercambiador serpentín tipo HE2 con referencia 26.

Hay un colector de destilados de 50L de vidrio borosilicato

Hay dos adicionadores uno principal de capacidad de 20L de vidrio borosilicato, tipo cilíndrico graduado VZG 516 con tapa simple de polipropileno y el otro adicionador paralelo de 5L con las mismas características.

Todas las partes del sistema, entran en contacto con el producto y están contruidos de vidrio borosilicato, Alloy C-276 y PTFE.

Las operaciones básicas que se pueden llevar a cabo son:

- Adición y agitación de mezclas
- Enfriamiento y/o calentamiento pudiendo mantener la temperatura estable predefinida de la mezcla de la reacción.
- Reflujo
- Dean stark
- Destilación a presión atmosférica
- Destilación a presión reducida

2.1. COMPONENTES DEL EQUIPO E INSTRUMENTACIÓN:

2.1.1. Elementos principales:

- 1 Reactor de 120 litros.
- 1 Conjunto de agitación.
- 1 condensador multitubular horizontal.
- 2 Refrigerantes verticales de vidrio.
- 1 Colector de destilados de 50 litros
- 2 Embudos de adición de vidrio.

2.1.2. Elementos de seguridad:

- Válvula de Seguridad, instalada en la columna de Destilación.
- Disco de ruptura, instalada en la columna de Destilación.
- Control de apertura de la boca de hombre con desconexión del motor de agitador.
- Control y Alarma de paro de agitación y cambio brusco del consumo del motor de agitación
- Válvula de Seguridad, instalada en la batería de servicios de la parte superior de camisa.
- Válvula de Seguridad, instalada en el tubo de servicios de la parte inferior de camisa.
- Toma tierra.

2.1.3. Elementos de control semiautomático:

- Válvula de control P.I.D.
- Válvula selección reflujo/destilación.

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 5 de 25

2.1.4. Elementos de medida o Instrumentación:

- Pt-100 de control de Temperatura de: Interior, superior de camisa, inferior de camisa, de reflujo y de salida de gases.
- Manómetro con Display
- Caja de control de temperaturas, con seleccionador y Display.
- Transmisor de presión interior del equipo.

2.1.5. Elementos de visibilidad:

- 1 Mirilla en la boca hombre.
- 1 Mirilla en una entrada opcional de producto al reactor.
- 1 Mirilla en la tubería de salida de vapor de la camisa del reactor.
- Luz del reactor instalada en la boca hombre.

Además toda la estructura de vidrio borosilicato permite ver fácilmente que hay en su interior.

2.1.6. Elementos de control manual:

- Válvulas de entrada y salida de la camisa del reactor de los servicios: Vapor, agua, Salmuera, Baño y Glicol.
- Válvulas de entrada y salida del condensador vertical de los servicios: Aceite, Agua y Salmuera.
- Válvulas de entrada y salida del refrigerante de condensados del servicio agua.
- Válvulas de entrada y salida del refrigerante para incondensables del servicio salmuera.
- Válvulas de descarga de los refrigerantes, de los colectores, del adicionador.
- Válvula de fondo del reactor.
- Válvula de Salida de Gases del reactor.
- Válvula de Vacío del reactor.
- Válvula de Scrubber del reactor.
- Válvulas de adición de nitrógeno gas al reactor.
- Válvulas de salida de gases, nitrógeno gas y vacío de los colectores.
- Válvulas de venteo de los colectores y del adicionador.
- Cuadro de maniobra.

2.1.7. Elementos de purga:

- Purgador de condensados de la salida de vapor de la camisa del reactor.
- Filtro de la salida de vapor de la camisa del reactor.

2.1.8. Elementos de conexión:

- Enlace sanitario de la válvula de descarga del reactor.
- Mangueras de teflón.

2.2. SERVICIOS NECESARIOS:

- Sistema eléctrico.
- Aire comprimido.
- Nitrógeno gas.

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 6 de 25

- Vapor.
- Baño termostático.
- Agua.
- Salmuera.
- Decano
- Glicol.
- Vacío.
- Scrubber.
- Salida de Gases.

3. RESPONSABILIDADES

3.1. QUALITY ASSURANCE:

- Aprobar el protocolo de cualificación de la instalación.
- Aprobar el informe de cualificación de la instalación.
- Aprobar los tests realizados.

3.2. DEPARTAMENTO DE PLANTA PILOTO:

- Emitir y revisar el protocolo y el informe de cualificación de la instalación.
- Ejecutar y revisar los tests.

3.3. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO:

- Proporcionar todos los datos necesarios requeridos para la realización del protocolo de cualificación de la instalación.

4. CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

La instalación de este sistema será verificada y documentada como está descrito en el punto 5.

Cada verificación tendrá definido su objetivo y proporciona un formato para registrar la información apropiada. En la ejecución de cada verificación se adjuntará la documentación que sea necesaria, si procede, como soporte a su realización y que en cada caso se requerirá de forma específica. En dicha documentación se anotará la leyenda "Copia para Validación", fecha y firma de la persona que ejecuta el test, así como el código del protocolo y el número de test en el cual se hace referencial al documento.

Si durante la realización de las verificaciones se detectan no conformidades, éstas se registran en la hoja "Registro de no conformidades". La referencia de la desviación será "Desv./XX", siendo XX un número correlativo.

4.1. PROCEDIMIENTO:

1. Rellenar los datos requeridos en los apartados correspondientes, de acuerdo a la lista de chequeo (punto 5.1.)

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 7 de 25

2. Verificar la instalación y la conexión de los servicios del equipo y de sus componentes y comparar con los criterios de aceptación.
3. Se revisa, se identifica, se recoge y se especifica la localización de la documentación suministrada por el fabricante aplicable a la instalación del sistema como es requerido por este protocolo.
4. Confirmar la existencia de un programa de mantenimiento preventivo, de un procedimiento de mantenimiento preventivo y de instrucciones operacionales y de limpieza.
5. Cualquier desviación del protocolo se anotará como comentarios e incidencias en el apartado correspondiente.

4.2. CRITERIOS DE ACEPTACIÓN:

La cualificación de instalación (IQ) debe demostrar que el sistema ha sido instalado de acuerdo con los siguientes criterios específicos de aceptación:

1. Los equipos e instrumentación deben ser descritos claramente así como el fabricante, modelo, capacidad y otras especificaciones aplicables.
2. Los equipos auxiliares y/o componentes del sistema deben estar identificados así como el fabricante, modelo, especificación, requerimientos eléctricos y/o otros servicios necesarios.
3. Los instrumentos críticos deben ser calibrados con un patrón trazable.
4. Los materiales de construcción deben estar conformes con las especificaciones y deben ser los adecuados para su aplicación.
5. Las conexiones eléctricas deben cumplir el Reglamento Electrotécnico para Baja Tensión.
6. Todos los servicios necesarios para los sistemas individuales deben ser instalados e identificados debidamente. Para los requerimientos de los equipos se debe verificar la calidad y las especificaciones de aceptación.
7. Se deben desarrollar procedimientos de mantenimiento preventivo y de calibración para asegurar que el equipo o sistema se mantiene en la condición cualificada.
8. La documentación proporcionada por los contratistas será identificada en el protocolo aprobado de cualificación y revisada para comprobar que está correcta y completa.
9. Se deben desarrollar y aprobar instrucciones para asegurar el funcionamiento continuo del equipo dentro de los parámetros validados.
10. Todos los documentos certificados, como por ejemplo documentos de soldadura, test/balance, etc., deben existir y estar adecuadamente documentados.
11. La distribución de la tubería destinada para funcionar bajo presión o vacío debe ser comprobada y certificada.
12. No deberán existir no conformidades significativas sin la acción correctora implantada.

<i>Empresa.</i>	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 8 de 25

4.3. INFORME Y APROBACIÓN FINAL:

Una vez se han cumplimentado todos los puntos del protocolo se emitirá un informe de Cualificación de la instalación incluido como anexo en el que se exponen los resultados y conclusiones a los que se llegan tras la realización de las verificaciones.

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 9 de 25

5. VERIFICACIONES DE CUALIFICACION DE INSTALACION

5.1. LISTA DE CHEQUEO DE LA CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN:

El objeto de esta lista de chequeo es identificar aquellos puntos aplicables para el equipo o sistema indicado, que se someterán a las verificaciones durante la cualificación de la instalación.

	<u>APLICABLE</u>	<u>APARTADO</u>
<i>ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO:</i>		
1. Diseño de la Cualificación (DQ)	[] SI [] NO	A
2. Información General	[] SI [] NO	B
3. Requerimientos de usuario	[] SI [] NO	C
4. Especificaciones del Fabricante	[] SI [] NO	D
5. Especificaciones de la instrumentación	[] SI [] NO	E
6. Sistema de control	[] SI [] NO	F
<i>CONEXIONES DE SERVICIOS:</i>		
1. Sistema eléctrico	[] SI [] NO	G
2. Sistema de aire comprimido	[] SI [] NO	G
3. Nitrógeno	[] SI [] NO	G
4. Vapor	[] SI [] NO	G
5. Agua	[] SI [] NO	G
6. Salmuera	[] SI [] NO	G
7. Vacío	[] SI [] NO	G
8. Otros: Aceite, Glicol, Baño, Scrubber, Salida gases, Blow up	[] SI [] NO	G
<i>ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD:</i>		
1. Dispositivos de seguridad	[] SI [] NO	H

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 10 de 25

APLICABLE APARTADO

MANTENIMIENTO:

- | | | |
|---|---------------|---|
| 1. Programa de mantenimiento preventivo | [] SI [] NO | I |
| 2. Registro de mantenimiento | [] SI [] NO | I |
| 3. Instrucciones de mantenimiento | [] SI [] NO | J |

DOCUMENTACIÓN:

- | | | |
|---|---------------|---|
| 1. Planos de instalación. | [] SI [] NO | K |
| 2. Manuales de la instalación, mantenimiento y operación del equipo | [] SI [] NO | L |
| 3. Instrucciones | [] SI [] NO | M |
| 4. Documentación de formación | [] SI [] NO | N |

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 11 de 25

ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

A. VERIFICACIÓN DQ

1. Se ha llevado a cabo el protocolo de DQ [] SI [] NO
2. Anotar la referencia del protocolo:
3. Hay desviaciones significativas del protocolo DQ [] SI [] NO
4. Anotar las referencias de las desviaciones:

5. Comentarios e incidencias:

RESULTADO	() CUMPLE	() NO CUMPLE	
	Nombre	Firma	Fecha
EJECUTADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 12 de 25

ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

B. INFORMACIÓN GENERAL

B.1. EQUIPO PRINCIPAL:

1. *Nombre del Equipo:* Reactor hastelloy R-7P
2. *Fabricante:*
 - a. *Nombre:* Aguilar y Salas S.A.
 - b. *Dirección:* C/ Santander 126 bis
 - c. *Población:* Barcelona
 - d. *Teléfono:* 93.4986100
3. *Modelo:*
4. *No. de fabricación:* 5914
5. *O.F.:* 5914
6. *Año de fabricación:* 1996
13. *No. de identificación:* R-7P
14. *Ubicación:* Sala de reactores, Planta Piloto

B.2. EQUIPOS AUXILIARES:

- 1 Condensador horizontal multitubular de vidrio
- 2 Refrigerantes verticales de vidrio borosilicato de 1,25L (decano)
- 1 Colectores de vidrio borosilicato de 50 litros.
- 1 Adicionador de vidrio borosilicato de 20 litros.
- 1 adicionador vertical de adición de 5 L a presión atmosférica.

COMENTARIOS E INCIDENCIAS:

Se detectar al hacer la IQ que el reactor R-7P de 120L tiene una capacidad real de 180L hasta el extremo inferior de la boca de carga siendo el volumen optimo de agitación entre 50 i 150L, no descrito en el EDF del reactor.

.

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 13 de 25

ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

C. REQUERIMIENTOS DE USUARIO

1. Verificar que el equipo cumple con las especificaciones indicadas en el protocolo de cualificación de Diseño.

No aplicable

2. Comentarios e incidencias:

Al tratarse de un equipo instalado con anterioridad a la recualificación, no se dispone de requerimientos de usuario.

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECUTADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 14 de 25

ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

D. ESPECIFICACIONES DEL FABRICANTE

1. Listar los documentos disponibles del fabricante.

DOCUMENTACIÓN	UBICACION
Memoria técnica del Constructor (AGUILAR Y SALAS S.A.)	SL3-P (despacho planta piloto)

2. Comprobar que en la documentación disponible se encuentra la siguiente información:

CONTENIDO	REFERENCIA
Descripción y características del reactor y sus elementos	
Materiales de construcción y certificados	
Medidas del modelo	

3. Comentarios e incidencias:

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 15 de 25

ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

E. ESPECIFICACIONES DE LA INSTRUMENTACIÓN

1. Listar los instrumentos disponibles e identificar todos los instrumentos como críticos o no críticos.
2. Verificar que todos los instrumentos estén correctamente instalados e identificados. Además verificar que los indicadores son accesibles y de fácil lectura.
3. Verificar la existencia de registros de calibración para todos los instrumentos críticos listados y anotar el no. de certificado.

DESCRIPCIÓN / TIPO	IDENTIDAD	CRÍTICO SI / NO	FECHA ÚLTIMA CALIBRACIÓN	Nº CERTIFICADO	PRÓXIMA CALIBRACION	ENTIDAD CALIBRADORA
Lazo señal presión	P1.7P.A	SI				
Lazo señal presión	P1.7P.B	NO				
Indicador PC (temperatura superior camisa)	TI2-7PA	NO				
Indicador PC (temperatura a reflujo)	TI4-7PA	NO				
Indicador PC (T interior camisa)	TI3-7P.A	NO				
Indicador T interior	TI1.7P.A	NO				
Indicador local	TI-7P.B	NO				
Sonda temperatura	CT4-7P	NO				
Sonda temperatura	CT2-7P	NO				
Sonda temperatura	CT3-7P	NO				
Sonda temperatura	TT1-7P	SÍ				

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECUTADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 16 de 25

3. Comentarios e incidencias:

La sonda de temperatura registrada en la calibración con referencia TT1-7P en el EDF se codifica como CT1-7P.

Sin embargo, la sonda de temperatura de producto debe ser considerada también, como instrumentación crítica (TT1-7P).

En la documentación EDF se clasifica como instrumentación crítica únicamente el lazo de presión. El resto de instrumentación está clasificada como no crítica.

NOTA:

Para el propósito de este protocolo un instrumento crítico se define como:

1. Aquel instrumento en que su fallo puede perjudicar el producto.
2. Aquel instrumento que tiene un registro o cuya indicación se utilice en la hoja de proceso.

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 17 de 25

ESPECIFICACIONES O CARACTERÍSTICAS DEL EQUIPO

F. SISTEMA DE CONTROL

1. Tipo de control:

1.1. Automático ☐ Semiautomático ☒ Manual ☐

1.2. Si es semiautomático / automático

a. Tipo de controlador (PLC, PC, indicador regulador): Hardware (PLC, sistema RPI)
Software (PLC, SCADA PCS7)

b. ¿Es necesario validación del controlador?: ☐ Sí ☐ No

c. Localización de la documentación de la validación del controlador: EN PROCESO

2. Descripción del control:

El equipo se puede controlar manualmente y de forma semiautomática.

El sistema informático que registra el equipo se denomina PCS7 y corresponde al sistema de control de Planta Piloto de las 70 señales entre reactores y secadores.

3. Comentarios e incidencias:

El sistema informático está en proceso de validación.

RESULTADO	() CUMPLE	() NO CUMPLE
	Nombre	Firma
EJECTUADO POR:		Fecha
VERIFICADO POR:		
APROBADO POR:		

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 18 de 25

G. CONEXIONES DE SERVICIOS

1. Listar los servicios necesarios para el funcionamiento del equipo o sistema instalado y registrar los datos apropiados.
2. Comprobar que los servicios están correctamente instalados e identificados.

SERVICIO	IDENTIFICADO (S/N)	PARÁMETROS	ESPECIFICACION Y LÍMITES
SISTEMA ELÉCTRICO Agitador	si	Potencia (Kw.)	
		Tipo de instalación	
AIRE COMPRIMIDO	si	Presión (Kg./cm ²)	
NITRÓGENO GAS	si	Presión (bar)	
VAPOR	si	Presión (kg/cm ²)	
AGUA	si	Presión (kg/cm ²)	
		Temperatura (°C)	
SALMUERA	si	Presión (kg/cm ²)	
		Temperatura (°C)	
BAÑO TERMOSTÁTICO	si	Presión (kg/cm ²)	
		Temperatura (°C)	
ACEITE TÉRMICO	si	Presión (kg/cm ²)	
		Temperatura (°C)	
GLICOL	si	Presión (kg/cm ²)	
		Temperatura (°C)	
VACÍO	si	Tipo de instalación	
SCRUBBER	si	Tipo de instalación	
SALIDA DE GASES	si	Tipo de instalación	

3. Comentarios e incidencias:

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECUTADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 19 de 25

ESPECIFICACIONES DE SEGURIDAD

H. DISPOSITIVOS DE SEGURIDAD

1. Listar a continuación las características de seguridad incluidas en el diseño del equipo designado.

DISPOSITIVO DE SEGURIDAD	LOCALIZACIÓN	INTENCIÓN
Encallamiento apertura-agitación	En la boca hombre	Evitar que se pueda poner en marcha la agitación si la tapa está abierta y para la agitación cuando se abre la boca hombre
Disco ruptura del reactor	En la boca de seguridad del reactor	Evitar que haya una sobrepresión en el interior del reactor superior a 0,5 bar (tara del disco de ruptura)
Reductor de presión del fluido refrigerante en el condensador tubular horizontal	En la tubería de salida del fluido refrigerante	Evitar que haya una sobrepresión en el interior superior a 1 bar
Válvula de Seguridad de seguridad de los colectores y del adicionador	Una válvula en cada uno de los de los colectores y en adicionador	Evitar que haya una sobrepresión en el interior superior a 0,5 bar (tara de la válvula de seguridad)
Válvula de Seguridad de la camisa del reactor	En la camisa del reactor	Evitar que haya una sobrepresión en la camisa del reactor superior a 3,92 bar (tara de la válvula de seguridad)

2. Verificar que todos los dispositivos de seguridad están correctamente instalados y son fácilmente accesibles.

NOTA: Las verificaciones operacionales de estos dispositivos tienen que formar parte de la Cualificación de Operación (OQ).

3. Comentarios e incidencias:

Algunos de los dispositivos de seguridad por motivos de diseño están situados a cierta altura no siendo fácilmente accesibles, pero no implican ningún problema de seguridad en usuario.

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECUTADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 20 de 25

MANTENIMIENTO

I. GENERAL

1. Esquema / Programa de Mantenimiento preventivo:

- Nombre: Instrucción de mantenimiento
 - Localización: Original en Departamento de Quality Assurance
Copia controlada nº 1 en Departamento de Mantenimiento.
Informáticamente en el sistema MAINT.
-

2. Registro de mantenimiento o sistema de documentación:

- Localización: Registro en papel en el archivo central de la empresa.
Informáticamente en el sistema MAINT.
-

3. Adjuntar copia del formato de mantenimiento preventivo.

4. Comentarios e incidencias:

Ninguna.

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 21 de 25

MANTENIMIENTO

J. INSTRUCCIONES DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO

1. Registrar todas las instrucciones disponibles de mantenimiento preventivo para el funcionamiento adecuado del equipo.

TÍTULO DE LA INSTRUCCIÓN	NÚMERO	FECHA	LOCALIZACIÓN
Mantenimiento de los Reactores			Original Departamento QA Copia controlada nº 1 Departamento Mantenimiento

3. Comentarios e incidencias:

Ninguna.

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECUTADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 22 de 25

DOCUMENTACIÓN

K. PLANOS DE INSTALACIÓN Y P&ID:

1. Registrar plano, esquema o P&ID referente al equipo o sistema instalado y adjuntar una copia.

TÍTULO DEL PLANO	NO. DEL PLANO	FECHA	FUENTE
Distribución del área de la segunda planta de Planta Piloto	DWG.PP.AREA.02.02		
Ubicación de los equipos en la segunda planta de Planta Piloto	DWG.PP.UE.02.02		
Plano del reactor hastelloy R-7P	DWG.PP.R-7P.01.03		
Agitador-AGMD14/ RR19/1PLCD30	F-1095		

2. Comprobar que el sistema y elementos instalados se encuentran representados en la última versión del plano. Anotar en rotulador de color azul aquellos elementos que no aparecen en los planos.
3. Comprobar que todos los elementos del sistema descritos en los planos están presentes en la instalación y están correctamente instalados e identificados. Anotar en rotulador de color rojo aquellos puntos o zonas que no coincidan.
4. Comentarios e incidencias:

El serpentín intercambiable del que dispone el reactor actualmente no esta instalado en él por no ser utilizado en los procesos realizados en el reactor.

RESULTADO	() CUMPLE	() NO CUMPLE
	Nombre	Firma
EJECTUADO POR:		Fecha
VERIFICADO POR:		
APROBADO POR:		

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 23 de 25

DOCUMENTACIÓN

L. MANUALES DE LA INSTALACIÓN, MANTENIMIENTO Y DE OPERACIÓN DEL EQUIPO

1. Listar cualquier manual disponible de la instalación, mantenimiento y de operación del equipo o sistema designado.

TÍTULO	LOCALIZACIÓN
Memoria técnica del fabricante (AGUILAR I SALAS S.A.).	SL3 (Despacho de Planta Piloto)
Documentación Técnica de la instalación del R-7P	SL3 (Despacho planta piloto)

2. Comentarios e incidencias:

Ninguna.

RESULTADO	() CUMPLE	() NO CUMPLE	
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 24 de 25

DOCUMENTACIÓN

M. INSTRUCCIONES

1. Registrar todas las instrucciones asociadas con la operación y limpieza del sistema.

TÍTULO DE INSTRUCCIÓN	NÚMERO	TITULO DEL PROCEDIMIENTO	FECHA
Instrucción operacional Reactores		Procesos básicos en reactores	
		Sistemas de enfriamiento y calefacción en reactores	
Instrucción operacional Servicios		Accionamiento de servicios generales en planta piloto	
Limpieza de equipos de Producción		Limpieza de equipos de planta piloto para procesos validados	
		Sistema general de limpieza y selección de sustancia limpiadora para procesos de planta piloto	
		Reactor inox/esmaltado (agua)	
		Reactor inox/esmaltado (H ₂ O/HCl/tierras diatomeas)	
		Reactor inox/esmaltado (acetona)	
		Reactor inox/esmaltado (Metanol)	
		Reactor inox/esmaltado (H ₂ O/acido nítrico)	

2. Comprobar que todas las instrucciones asociadas con la operación y limpieza del sistema son completos y adecuados.

3. Comentarios e incidencias:

Ninguna

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

Empresa.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha: 26/04/10
		Página: 25 de 25

DOCUMENTACIÓN

N. DOCUMENTACIÓN DE FORMACIÓN

1. Registrar todas las instrucciones críticas que necesitan formación del personal que intervienen en la utilización del equipo o sistema.

TÍTULO DE INSTRUCCIÓN	NÚMERO
Procesos básicos en reactores	
Sistemas de enfriamiento y calefacción de reactores	
Accionamiento de servicios generales en planta piloto	
Procedimiento de limpieza de equipos de Planta piloto	

2. Comprobar que existen registros de formación para el personal que interviene en la utilización y mantenimiento del sistema.
3. Adjuntar copia del formato de la hoja de formación.
4. Comentarios e incidencias:

Ninguna

RESULTADO	() CUMPLE		() NO CUMPLE
	Nombre	Firma	Fecha
EJECTUADO POR:			
VERIFICADO POR:			
APROBADO POR:			

URQUIMA, S.A.	CUALIFICACION DE INSTALACIÓN (IQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.: IQ.R-22.01
		Fecha: 26/04/10
		Página: 1 de 1

INFORME DE CUALIFICACIÓN DE INSTALACIÓN

NO CONFORMIDADES ABIERTAS:

COMENTARIOS:

CONCLUSIONES:

- Se ha comprobado que se han cumplimentado todos los puntos del protocolo y que toda la información descrita es verdadera y recuperable.
- Queda así certificada que la instalación del equipo está conforme con la documentación recogida.

	Nombre	Firma	Fecha
PREPARADO POR:			
REVISADO POR PP:			
APROBADO POR QA:			

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 1 de 18

PROTOCOLO DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

OQ

REACTOR HASTELLOY 120L

LOCALIZACIÓN:	SALA DE REACTORES, PLANTA PILOTO
NO. DE IDENTIFICACIÓN:	R-7P
FABRICANTE:	AGUILAR I SALAS S.A.

	Nombre	Firma	Fecha
PREPARADO POR:			
REVISADO POR PD:			
APROBADO QA:			

<i>Empresa.</i>	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 2 de 18

CONTENIDO:

1. OBJETIVOS
2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL SISTEMA
 - 2.1. COMPONENTES E INSTRUMENTACIÓN
 - 2.2. SERVICIOS NECESARIOS
3. RESPONSABILIDADES
 - 3.1. QUALITY ASSURANCE
 - 3.2. DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN
 - 3.3. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO
4. CUALIFICACIÓN OPERACIONAL
 - 4.1. PROCEDIMIENTO DE ENSAYO
 - 4.2. PÁRAMETROS CRÍTICOS
 - 4.3. INFORME Y APROBACIÓN FINAL
5. VERIFICACIONES PREVIAS
6. TESTS DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

ANEXO I: INFORME DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 3 de 18

1. OBJETIVOS

El objetivo de este protocolo es definir los procedimientos de ensayo y los parámetros críticos necesarios para efectuar la cualificación operacional (OQ) del reactor R-7P

La cualificación operacional verifica de forma documentada que:

- 1.1. El equipo funciona de acuerdo con las especificaciones de diseño.
- 1.2. El equipo funciona correctamente en las condiciones establecidas y cumple con los requerimientos de usuario.
- 1.3. El equipo cumple con las normas GMP.

2. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL SISTEMA

El sistema se compone de:

- 1 Reactor de 120 L
- 1 Conjunto de agitación.
- 1 Intercambiador horizontal de vidrio, multitubular
- 1 condensador auxiliar.
- 1 Refrigerante vertical de vidrio para los no condensables
- 1 Colector para destilados
- 1 Embudo de adición de vidrio.
- 1 Decantador esférico
- 1 Camisa reactor

El reactor R-7P es un depósito vertical de forma cilíndrica con dos fondos, superior e inferior con un volumen útil de 120L. Envolviendo el depósito tenemos una camisa exterior por donde puede pasar vapor, agua, etilenglicol, salmuera.

Alrededor del cuerpo cilíndrico y del fondo hay una doble camisa de 600mm de diámetro y su superficie de transmisión es de 1m²

Características del reactor:

- N° de serie: 5914
- Tipo: hastelloy c-276
- Diseñado para trabajar a 2bar.

El conjunto agitador, esta montado sobre el fondo superior. Está compuesto por: motor, cierre mecánico

Características del conjunto agitador:

- Referencia: S2
- Fabricante: Aguilar y Salas S.A.
- Modelo: MD14/RR19/1PLCDC 30
- N° de serie: F-1095
- Motor: 0,75Kw
- Velocidad de agitación: 69-448rpm
- Estanqueidad: cierre mecánico doble con camisa y rodamiento en cajera

El intercambiador multitubular es de vidrio borosilicato tipo RGM6/3 de diámetro DN150 con una superficie de transmisión de calor de 3m². Su función es condensar los vapores producidos en el reactor. A contracorriente, por los tubos, puede circular, agua, salmuera, aceite térmico, glicol o decano.

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 4 de 18

Se dispone de un condensador auxiliar de vidrio borosilicato, modelo intercambiador serpentín tipo HE2 con una superficie de transferencia de calor de $0,3\text{m}^2$ con referencia 21.1

Se dispone de otro condensador auxiliar, enfriador de vidrio borosilicato, modelo intercambiador serpentín tipo HE2 con referencia 26.

Hay un colector de destilados de 50L de vidrio borosilicato

Hay dos adicionadores uno principal de capacidad de 20L de vidrio borosilicato, tipo cilíndrico graduado VZG 516 con tapa simple de polipropileno y el otro adicionador paralelo de 5L con las mismas características.

Todas las partes del sistema, entran en contacto con el producto y están contruidos de vidrio borosilicato, Alloy C-276 y PTFE

Las operaciones básicas que se pueden llevar a cabo son:

- Adición y agitación de mezclas
- Enfriamiento y/o calentamiento pudiendo mantener la temperatura estable predefinida de la mezcla de la reacción.
- Reflujo
- Dean stark
- Destilación a presión atmosférica
- Destilación a presión reducida

2.1. COMPONENTES DEL EQUIPO E INSTRUMENTACIÓN:

2.1.1. Elementos principales:

- 1 Reactor de 120 litros.
- 1 Conjunto de agitación.
- 1 condensador multitubular horizontal.
- 2 Refrigerantes verticales de vidrio.
- 1 Colector de destilados de 50 litros
- 2 Embudos de adición de vidrio.
-

2.1.2. Elementos de seguridad:

- Válvula de Seguridad, instalada en la columna de Destilación.
- Disco de ruptura, instalada en la columna de Destilación.
- Control de apertura de la boca de hombre con desconexión del motor de agitador.
- Control y Alarma de paro de agitación y cambio brusco del consumo del motor de agitación
- Válvula de Seguridad, instalada en la batería de servicios de la parte superior de camisa.
- Válvula de Seguridad, instalada en el tubo de servicios de la parte inferior de camisa.
- Toma tierra.

2.1.3. Elementos de control semiautomático:

- Válvula de control P.I.D.
- Válvula selección reflujo/destilación.

2.1.4. Elementos de medida o Instrumentación:

- Pt-100 de control de Temperatura de: Interior, superior de camisa, inferior de camisa, de reflujo y de salida de gases.
- Manómetro con Display
- Caja de control de temperaturas, con seleccionador y Display.

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 5 de 18

- Transmisor de presión interior del equipo.

2.1.5. Elementos de visibilidad:

- 1 Mirilla en la boca hombre.
- 1 Mirilla en una entrada opcional de producto al reactor.
- 1 Mirilla en la tubería de salida de vapor de la camisa del reactor.
- Luz del reactor instalada en la boca hombre.

Además toda la estructura de vidrio borosilicato permite ver fácilmente que hay en su interior.

2.1.6. Elementos de control manual:

- Válvulas de entrada y salida de la camisa del reactor de los servicios: Vapor, agua, Salmuera, Baño y Glicol.
- Válvulas de entrada y salida del condensador vertical de los servicios: Aceite, Agua y Salmuera.
- Válvulas de entrada y salida del refrigerante de condensados del servicio agua.
- Válvulas de entrada y salida del refrigerante para incondensables del servicio salmuera.
- Válvulas de descarga de los refrigerantes, de los colectores, del adicionador.
- Válvula de fondo del reactor.
- Válvula de Salida de Gases del reactor.
- Válvula de Vacío del reactor.
- Válvula de Scrubber del reactor.
- Válvulas de adición de nitrógeno gas al reactor.
- Válvulas de salida de gases, nitrógeno gas y vacío de los colectores.
- Válvulas de venteo de los colectores y del adicionador.
- Cuadro de maniobra.

2.1.7. Elementos de purga:

- Purgador de condensados de la salida de vapor de la camisa del reactor.
- Filtro de la salida de vapor de la camisa del reactor.

2.1.8. Elementos de conexión:

- Enlace sanitario de la válvula de descarga del reactor.
- Mangueras de teflón.

2.2. SERVICIOS NECESARIOS:

- Sistema eléctrico.
- Aire comprimido.
- Nitrógeno gas.
- Vapor.
- Baño termostático.
- Agua.
- Salmuera.
- Decano
- Glicol.
- Vacío.
- Scrubber.
- Salida de Gases.

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 6 de 18

3. RESPONSABILIDADES

3.1. QUALITY ASSURANCE:

- Preparar, realizar y aprobar el protocolo de cualificación de la instalación.
- Preparar, realizar y aprobar el informe de cualificación de la instalación.
- Verificar los tests realizados.

3.2. DEPARTAMENTO DE PRODUCCIÓN:

- Revisar el protocolo y el informe de cualificación de la instalación.
- Aprobar los tests realizados.

3.3. DEPARTAMENTO DE MANTENIMIENTO:

- Proporcionar todos los datos necesarios requeridos para la realización del protocolo de cualificación de la instalación.

4. CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

La cualificación operacional es un proceso de ensayo que evalúa la puesta en marcha del equipo. Durante la OQ se llevan a cabo varios tests para verificar que el equipo funciona correctamente.

Cada test consta de las siguientes partes:

- *Objeto*: qué se pretende verificar.
- *Metodología*: qué operaciones y verificaciones se efectuarán para cubrir el objeto del test.
- *Criterios de aceptación*: que definen las condiciones que se deben producir para aceptar el test con éxito.

4.1. PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

El ensayo se realizará con el equipo en marcha simulando una operación normal y teniendo en cuenta los siguientes pasos:

1. Llevar a cabo los tests según se ha descrito en este protocolo y comparar con los criterios de aceptación. Si durante la realización de los tests se detectan incidencias o no conformidades, éstas se registran en la hoja "Registro de no conformidades".
2. Todos los datos oportunos para la cualificación operacional serán registrados en los tests correspondientes.
3. Cualquier registro o gráfica que forme parte del test será incluido en la documentación y en ella se anotará la fecha, hora, descripción del test y la firma del operario.
4. Todos los datos de los tests y verificaciones se firmarán con su fecha por la persona que registra los datos, y posteriormente firmado con la fecha por una segunda persona responsable que de este modo afirma que los datos son razonables y completos.
5. El equipo se considerará cualificado si cumple todos los criterios de aceptación expuestos en cada test.

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 7 de 18

4.2. PARÁMETROS CRÍTICOS:

La siguiente lista identifica los parámetros críticos para el buen funcionamiento del equipo y que regirán los criterios de aceptación de cada uno de los test a realizar:

- Integridad del reactor.
- Inertización.
- Velocidad de agitación.
- Sistema de calefacción con vapor.
- Destilación.
- Sistema de enfriamiento con agua.
- Sistema de calentamiento con baño termostático.
- Sistema de enfriamiento con salmuera.
- Sistema de enfriamiento con glicol.

4.3. INFORME Y APROBACIÓN FINAL:

Una vez se han cumplimentado todos los puntos del protocolo se emitirá un informe de Cualificación operacional incluido como anexo I en el que se exponen los resultados y conclusiones a los que se llegan tras la realización de los tests.

5. VERIFICACIONES PREVIAS

5.1. Toda la documentación y verificaciones necesarias para la realización de la cualificación de instalación (IQ) ha sido completado y el informe debidamente aprobado.

() Si () No

5.2. Todos los mecanismos y servicios son operativos.

() Si () No

6. TESTS DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

Los tests que se realizarán durante la cualificación operacional son los siguientes:

1. OQ_INT: Integridad del reactor.
2. OQ_AG: velocidad de agitación
3. OQ_ACAL: Calentamiento con agua caliente y mantenimiento
4. OQ_VAP: Calentamiento con vapor
5. OQ_AFRIA: Enfriamiento con agua a través de la camisa
6. OQ_SAL: Enfriamiento con salmuera a través de la camisa
7. OQ_GLICOL: Enfriamiento con etilenglicol a través de la camisa
8. OQ_N2L: Enfriamiento con nitrógeno líquido a través del serpentín
9. OQ_DEST: Destilación
10. OQ_INERT: Inertización

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 8 de 18

OQ_INT: Integridad del reactor

OBJETO

Verificar que el sistema de vacío del reactor R-7P es capaz de mantener el equipo a una presión inferior a la atmosférica sin pérdidas significativas.

Verificar que el reactor es capaz de mantener el vacío en su interior sin pérdidas significativas.

METODOLOGÍA

Esta prueba se realizará siguiendo la actual instrucción de operación correspondiente.

Comprobar que se consigue el vacío en el interior del equipo a través de las siguientes etapas:

1. Verificar que el reactor está vacío y limpio. Anotar el último registro de limpieza.
2. Comprobar que los instrumentos están calibrados.
3. Anotar el valor de la presión atmosférica.
4. Cerrar todas las válvulas de la camisa y del reactor.
5. Abrir la válvula de la línea de vacío hasta conseguir una presión igual o inferior a 20 mbar.
6. Mantener en funcionamiento la bomba de vacío durante 10 minutos. Anotar la presión cada 2 minutos.
7. Cerrar la válvula de vacío. Comprobar que el reactor mantiene el vacío en su interior durante 10 minutos. Anotar la presión cada 2 minutos.
8. Ventear con nitrógeno hasta 1000 mbar.
9. Abrir la válvula de salida de gases. Comprobar que el reactor recupera la presión atmosférica.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	C/NC
1. El sistema de vacío proporciona y mantiene una presión de 20 mbar en el reactor.	
2. No se observan cambios significativos de presión mientras el reactor trabaja bajo condiciones de vacío (bomba vacío en funcionamiento).	
3. Se mantiene el vacío en el interior del reactor con una pérdida máxima de 0.2 bar en 10 minutos (bomba vacío parada).	
4. El reactor recupera la presión atmosférica inicial una vez roto el vacío con una variación máxima de ± 5 mbar.	

Comentarios e incidencias:

Registro limpieza: _____

Instrucciones referencia: _____

Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios

Hora	Acción	Presión	Comentarios
	Inicio 1ª prueba	Patm=	
	Alcanza vacío		
	Mantiene vacío		
	Mantiene vacío		
	Mantiene vacío		
	Mantiene vacío		
	Mantiene vacío		

Completado por (iniciales/fecha): _____

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 10 de 18

OQ_AG: Velocidad del agitador

OBJETO

Verificar que el sistema de agitación del reactor cumple con las especificaciones definidas para esta parte del equipo.

METODOLOGÍA

Comprobar el sistema de agitación a través de las siguientes etapas:

1. Llenar el reactor con $80 \text{ L} \pm 5 \text{ L}$ de agua.
2. Comprobar que el tacómetro está calibrado y conectarlo al agitador de forma correcta.
3. Poner en marcha el agitador ajustando la velocidad a unas 80 rpm según indicación del tacómetro.
4. Mantener estas condiciones durante 10 minutos. Anotar, durante este tiempo, la velocidad del agitador cada 2 minutos.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

C/NC

1. No se observan variaciones en la velocidad del agitador superior a un 5% de la velocidad media.

Comentarios e incidencias:

Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios

Volumen de agua = _____

Hora	Velocidad	Desviación	Comentarios
	$V_0 =$		
	$V_1 =$		
	$V_2 =$		
	$V_3 =$		
	$V_4 =$		

Completado por (iniciales/fecha):

Calcular la velocidad media v según:

$$v = \sum v_i / n =$$

$$5 \% \text{ de } v =$$

RESULTADO DEL TEST

CUMPLE

NO CUMPLE

Completado por:

Firma:

Fecha

Revisado por:

Firma:

Fecha

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 11 de 18

OQ_ACAL: Calentamiento con agua caliente y mantenimiento

OBJETO

Comprobar que el sistema de agua caliente permite aumentar la temperatura del contenido del reactor y mantenerla.

METODOLOGÍA

Esta prueba se realizará siguiendo las instrucciones documentadas correspondientes. Se realizarán las siguientes etapas:

1. Cargar el reactor con $80 \text{ L} \pm 5 \text{ L}$ de agua.
2. Comprobar que los instrumentos están calibrados.
3. Poner en marcha el agitador ajustándolo a una velocidad media.
4. Introducir, en el programa PSC7, un valor del set-point igual a 50°C para la temperatura del fluido en la entrada de la camisa.
5. Calentar el reactor. Anotar la temperatura del reactor y del agua en la entrada de la camisa cada 10 minutos.
6. Mantener las condiciones hasta conseguir seis lecturas donde la temperatura del interior del reactor se mantenga constante con una variación máxima de $\pm 2^\circ\text{C}$.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

C/NC

1. La temperatura de la camisa durante el calentamiento es de $50^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
2. El sistema de agua caliente consigue calentar y mantener el interior del reactor a una temperatura constante, con una variación máxima de $\pm 2^\circ\text{C}$.

Comentarios e incidencias:

Instrucciones de referencia: _____

Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios

Hora	Temperatura entrada camisa	Temperatura reactor	Comentarios

Completado por (iniciales/fecha): _____

RESULTADO DEL TEST	CUMPLE	NO CUMPLE
Completado por:	Firma:	Fecha
Revisado por:	Firma:	Fecha

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 12 de 18

OQ_VAP: Calentamiento con vapor				
OBJETO Comprobar que el sistema de vapor permite aumentar la temperatura del contenido del reactor.				
METODOLOGÍA Esta prueba se realizará siguiendo las instrucciones documentadas correspondientes. Se realizarán las siguientes etapas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar que el reactor contiene 80 L \pm 5 L de agua. 2. Vaciar el contenido de agua de la camisa del reactor. 3. Comprobar que los instrumentos están calibrados. 4. Poner en marcha el agitador con una velocidad media. 5. Abrir la válvula de entrada de vapor (vapor a presión atmosférica). 6. Anotar la temperatura de entrada de la camisa y de la masa durante el calentamiento, cada 5 minutos hasta que el interior del reactor alcance los 70 °C. 				
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN			C/NC	
1. El reactor consigue una temperatura de 70 °C.				
Comentarios e incidencias: Instrucciones de referencia: _____				
Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios
Hora	Temperatura entrada camisa	Temperatura reactor	Comentarios	
Completado por (iniciales/fecha):				
RESULTADO DEL TEST	CUMPLE		NO CUMPLE	
Completado por:	Firma:		Fecha	
Revisado por:	Firma:		Fecha	

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 13 de 18

OQ_AFRIA: Enfriamiento con agua fría a través de camisa				
OBJETO Comprobar que el sistema de agua fría permite enfriar el contenido del reactor.				
METODOLOGÍA Esta prueba se realizará siguiendo las instrucciones documentadas correspondientes. Se realizarán las siguientes etapas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar que el reactor contiene 80 L \pm 5 L de agua a una temperatura de 70 °C \pm 5 °C. 2. Comprobar que los instrumentos están calibrados. 3. Poner en marcha el agitador con una velocidad media. 4. Cerrar las válvulas del servicio de vapor, eliminando el vapor de la camisa. 5. Abrir las válvulas del servicio de agua fría y de entrada a la camisa. 6. Enfriar el reactor hasta que la temperatura en el interior del reactor sea igual o inferior a 30°C. 7. Anotar la temperatura cada 5 minutos mientras se está enfriando el reactor. 				
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN			C/NC	
1. La temperatura del reactor desciende hasta una temperatura de 30°C.				
Comentarios e incidencias: Instrucciones de referencia: _____				
Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios
Hora	Temperatura camisa	Temperatura interior	Comentarios	
Completado por (iniciales/fecha):				
RESULTADO DEL TEST	CUMPLE		NO CUMPLE	
Completado por:	Firma:		Fecha	
Revisado por:	Firma:		Fecha	

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 15 de 18

OQ_GLICOL: Enfriamiento con etilenglicol a través de camisa

OBJETO

Comprobar que el sistema de etilenglicol permite enfriar el contenido del reactor.

METODOLOGÍA

Esta prueba se realizará siguiendo las instrucciones documentadas correspondientes. Se realizarán las siguientes etapas:

1. Cargar el reactor con 30 L \pm 5 L de acetona a unos 20 °C.
2. Comprobar que los instrumentos están calibrados.
3. Poner en marcha el agitador con una velocidad media.
4. Cerrar las válvulas del servicio de salmuera, eliminando la salmuera de la camisa.
5. Introducir en la máquina Gefrisa un set-point de -20°C.
6. Abrir las válvulas del servicio de etilenglicol y de entrada a la camisa.
7. Enfriar el reactor hasta que la temperatura en el interior del reactor sea inferior a -10°C.
8. Anotar la temperatura cada 10 minutos mientras se está enfriando el reactor.
9. Una vez alcanzados los -10°C, cambiar el set-point de la máquina Gefrisa a -10°C.
10. Anotar el valor de la temperatura cada 10 minutos hasta obtener tres lecturas consecutivas.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

C/NC

1. La temperatura del interior del reactor desciende hasta -10°C y esta se mantiene constante con un margen de variación de \pm 2°C

Comentarios e incidencias:

Instrucciones de referencia: _____

Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios

Hora	Temperatura camisa	Temperatura interior	Comentarios

Completado por (iniciales/fecha): _____

RESULTADO DEL TEST

CUMPLE

NO CUMPLE

Completado por:

Firma:

Fecha

Revisado por:

Firma:

Fecha

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 16 de 18

OQ_N2LIQ: Enfriamiento con nitrógeno líquido a través de serpentín

OBJETO

Comprobar que el sistema de nitrógeno líquido permite enfriar el contenido del reactor R-7P.

METODOLOGÍA

Comprobar que mediante el servicio de nitrógeno líquido se enfría el contenido del reactor consiguiendo una temperatura inferior a -40°C .

Se realizará esta comprobación a partir del proceso X, Fab.1, realizado el mes de mayo de 1998 en el cual se utiliza nitrógeno líquido como refrigerante.

1. Verificar que los instrumentos utilizados en la prueba están calibrados.
2. Cargar el reactor R-7P con 5.3 Kg de Fase I disueltos en 38 L de disolvente apropiado.
3. Enfriar la mezcla a -40°C utilizando nitrógeno líquido como refrigerante.
4. Adjuntar el gráfico obtenido del software PSC7 en el que se observe, como mínimo, la temperatura interior.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

C/NC

1. La temperatura del reactor desciende hasta -40°C .

Comentarios e incidencias:

El serpentín no está instalado en el reactor. No se realiza la prueba.

Si se necesita dicho serpentín para proceso se deberá realizar de nuevo la cualificación operacional con la realización de esta prueba

Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios

RESULTADO DEL TEST

CUMPLE

NO CUMPLE

Completado por:

Firma:

Fecha

Revisado por:

Firma:

Fecha

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 17 de 18

QQ_DEST: Destilación/ Reflujo

OBJETO

Comprobar que es posible destilar agua a presión atmosférica en el reactor R – 7P.

METODOLOGÍA

Esta prueba se realizará siguiendo las instrucciones documentadas correspondientes. Se realizarán las siguientes etapas:

1. Comprobar que los instrumentos están calibrados.
2. Cargar el reactor con 80 L \pm 5 L de agua.
3. Poner en marcha el agitador con una velocidad media.
4. Cerrar todas las válvulas del reactor y de la camisa.
5. Poner en marcha el agitador a una velocidad media.
6. Abrir las válvulas de reflujo, válvulas de refrigeración (circuito del decano) y el balón de recogida de destilado.
7. Abrir las válvulas del vapor que circulará por la camisa (vapor a presión).
8. Mantener las condiciones del reactor hasta conseguir como mínimo 10 L de agua destilada.
9. Anotar la temperatura del reactor, reflujo y de entrada de la camisa cada 5 minutos.
10. Comprobar que los condensadores y refrigerante funcionan adecuadamente durante la destilación.

CRITERIOS DE ACEPTACIÓN

C/NC

1. Se han destilado 10 L de agua.
2. El sistema de destilación (condensadores, refrigerante, colector,...) trabajan adecuadamente.

Comentarios e incidencias:

Instrucciones de referencia: _____

Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios

Hora	Temperatura entrada camisa	Temperatura reactor	Temperatura reflujo	Comentarios

Completado por (iniciales/fecha): _____

Volumen destilado: _____ L

RESULTADO DEL TEST	CUMPLE	NO CUMPLE
Completado por:	Firma:	Fecha
Revisado por:	Firma:	Fecha

Empresa.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.:
		Fecha:
		Página: 18 de 18

OQ_INERT: Inertización				
OBJETO Comprobar el buen funcionamiento del sistema de inertización en el reactor R-7P.				
METODOLOGÍA Esta prueba se realizará siguiendo las instrucciones documentadas correspondientes. Se realizarán las siguientes etapas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobar que los instrumentos están calibrados. 2. Cerrar todas las válvulas del reactor y la de vacío. 3. Abrir la válvula de la línea de vacío. Cuando se haya conseguido el vacío de menos de 20 mbar, cerrar las válvulas. 4. Abrir la válvula de la línea de nitrógeno hasta que el manómetro indique una presión igual o superior a 1000 mbar. 5. Cerrar válvula de nitrógeno y abrir la válvula de salida de gases. Comprobar que el reactor recupera la presión atmosférica. 6. Anotar las presiones obtenidas durante la realización de la prueba. 				
CRITERIOS DE ACEPTACIÓN			C/NC	
1. Se consigue el vacío en el interior del reactor menor o igual a 20 mbar.				
2. El reactor recupera la presión atmosférica una vez roto el vacío.				
Comentarios e incidencias: Instrucciones de referencia: _____				
Instrumento	Ref. Instrumento	Certificado calibración	Fecha próxima calibración	Comentarios
Hora	Acción	Presión	Comentarios	
	Inicio vacío			
	Vacío			
	1000 mbar			
	Recupera presión			
Completado por (iniciales/fecha):				
RESULTADO DEL TEST	CUMPLE		NO CUMPLE	
Completado por:	Firma:	Fecha		
Revisado por:	Firma:	Fecha		

URQUIMA, S.A.	CUALIFICACION OPERACIONAL (OQ) <i>REACTOR R-7P</i>	Doc. no.: OQ.R-7P
		Fecha:
		Página: 1 de 1

INFORME DE CUALIFICACIÓN OPERACIONAL

NO CONFORMIDADES ABIERTAS:

El reactor tiene una fuga en algun punto de la estructura de vidrio y como consecuencia no se puede llevar a cabo las pruebas de integridad e inertización.

Se observa al realizar la prueba de calentamiento con vapor que la válvula PID no cierra bien e impide el mantenimiento de la temperatura.

COMENTARIOS:

La prueba del enfriamiento con nitrógeno líquido a través del serpentín no se realiza ya que este no se encuentra instalado en la actualidad, en el caso que fuera necesario instalarlo de nuevo se deberá repetir dicha prueba.

No se realiza la prueba del enfriamiento con etilenglicol a través de la camisa del reactor, porque se ha parado la cualificación por las desviaciones encontradas anteriormente.

CONCLUSIONES:

- Se ha comprobado que se han cumplimentado todos los puntos del protocolo y que toda la información descrita es verdadera y recuperable.
- Se ha verificado que todos los parámetros críticos para el funcionamiento del equipo y no todos estos puntos cumplen con los criterios de aceptación.
- Por lo tanto el equipo hasta que no se realicen los cambios oportunos y se arreglen las desviaciones el equipo no será apto.

	Nombre	Firma	Fecha
PREPARADO POR:			
REVISADO POR PD:			
APROBADO POR QA:			